

Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Interna

**RELACION ENTRE LAS CIFRAS DE PRESION ARTERIAL  
EN LA FASE AGUDA DEL ICTUS MEDIDAS CON  
MONITORIZACION AMBULATORIA DE LA PRESION  
ARTERIAL ASI COMO MEDIANTE DETERMINACIONES  
CASUALES Y LA MORTALIDAD TOTAL, DETERIORO  
FUNCIONAL Y NEUROLOGICO A LOS SIETE DIAS,  
TREINTA DIAS Y SEIS MESES**

*Reg. F.M. 18821*



Tesis Doctoral

Dr. Pedro Abizanda Soler

Madrid 1999



Directores : Dr. Angel Puras Tellaache

Dr. Manuel de Oya Otero



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

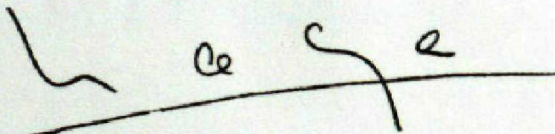
FACULTAD DE MEDICINA

Los Doctores D. Manuel de Oya Otero, Catedrático de Medicina y D. Angel Puras Tellaeche,

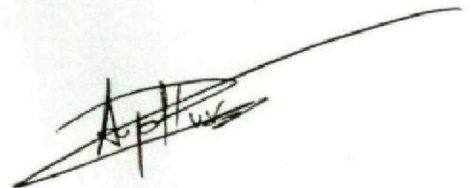
INFORMAN que D. Pedro Abizanda Soler ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado **"Relación entre las cifras de presión arterial en la fase aguda del ictus medidas con monitorización ambulatoria de la presión arterial así como mediante determinaciones casuales y la mortalidad total, deterioro funcional y neurológico a los siete días, treinta días y seis meses"** para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía.

Dicho trabajo se inició en el curso 1995/96.

Y para que conste a los efectos oportunos lo firmamos en Madrid a 26 de Octubre de 1999.

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'M' followed by 'de Oya Otero'.

Dr. Manuel de Oya Otero

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A. Puras Tellaeche' with a long horizontal stroke extending to the right.

Dr. Angel Puras Tellaeche



Este trabajo ha sido financiado por la beca nº 96331/97 de la Junta de  
Comunidades de Castilla la Mancha



## AGRADECIMIENTOS

**A las personas que más quiero : Belén,  
Adriana, Pablo, mis padres y Mina.**

A Doctor Manuel de Céspedes por su invaluable ayuda desde el inicio de la tesis.

A los doctores Enrique, Jorge, Mónica, Ricardo, Patricia, Rogelio, María, Legido, Cecilia, Juan, Mariana, Francisco, Pedro, Luciana, de la Facultad de Medicina y a los docentes de la escuela médica de formación y crecimiento de talentos por su amistad.

A todos los amigos, especialmente a los compañeros de grupo por sus conocimientos, experiencias y habilidades a lo largo de esta experiencia académica y a todas las personas que durante esta etapa me ayudaron en muchas cosas, especialmente en mi vida personal y profesional.

A José Luis Oliva, Carlos y por su apoyo incondicional y su ayuda.

A M<sup>rs</sup> Cecilia Jiménez, R. López y a Mercedes Flores por su apoyo y colaboración con el manejo del material de práctica clínica.

A mi familia: Belén, Pablo y Adriana por ser el apoyo que necesito en todo momento.



## **AGRADECIMIENTOS**

Al Doctor Angel Puras Tellaeché por ser el impulsor de la idea, por el imprescindible trabajo de supervisor animando siempre al desarrollo del trabajo y al rigor científico incluso en los momentos más difíciles, por su amor a la vida, y por enseñarme que ésta merece ser vivida plenamente dando el máximo de lo que uno tiene a los demás en cada momento. Gracias también a Fermi por estar a su lado y por los buenos ratos pasados juntos.

Al Doctor Manuel de Oya Otero por su inestimable ayuda como codirector de la tesis.

A los doctores Carmen Luengo Márquez, Ramón Perales Fajardo, Almudena Legido García, Juan Manuel Fernández Peláez, Encarnación Sánchez Martín y Luis Romero Rizos por el arduo trabajo de recogida y seguimiento de casos y por su amistad.

Al doctor Jesús López-Torres por su fundamental apoyo en conocimientos informáticos y estadísticos estimulándome en mi formación científica y a toda la gente que durante ésta me ha ayudado, muchas veces sin saberlo, a crear en mí una inquietud investigadora.

A José Luis Oliver Carbonell por el apoyo logístico prestado y su compañía.

A M<sup>a</sup> Cecilia Jiménez Ruipérez y a Mercedes Roldán Rodríguez por su colaboración con el manejo del monitor de presión arterial.

A mi familia : Belén, Pablo y Adriana. Por serlo, por existir y por estar conmigo.



**INDICE GENERAL**

	<b><u>página</u></b>
Índice detallado	II
Índice de tablas	VIII
Índice de figuras	XI
I. Introducción	1
II. Justificación de la tesis doctoral	50
III. Hipótesis de trabajo	53
IV. Objetivos	56
V. Sujetos, material y métodos	58
VI. Resultados	74
VII. Discusión	140
VIII. Resumen	175
IX. Conclusiones	180
X. Bibliografía	184

---



## **INDICE DETALLADO**

	<u><b>página</b></u>
<b>I. INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
<b>I.1. Actualización sobre las enfermedades vasculocerebrales</b>	<b>2</b>
I.1.1. Epidemiología, morbimortalidad e impacto socioeconómico	2
I.1.2. Factores de riesgo	6
I.1.3. Factores pronósticos en el ictus agudo	8
I.1.4. Métodos de evaluación de la morbilidad secundaria a un ictus: escalas de deterioro funcional, neurológico y calidad de vida	19
<b>I.2. La presión arterial en la fase aguda del ictus</b>	<b>25</b>
I.2.1. Comportamiento de la presión arterial en la fase aguda del ictus. Fisiopatología. Factores hemodinámicos	25
I.2.2. La presión arterial como factor pronóstico en el ictus agudo	32
I.2.3. Controversias sobre el manejo de la presión arterial en la fase aguda del ictus	34
<b>I.3. Monitorización ambulatoria de la presión arterial</b>	<b>38</b>
I.3.1. Fundamento	38
I.3.2. Equipos	40
I.3.3. Metodología	42
I.3.4. Valores de normalidad	44
I.3.5. Utilidad clínica y en investigación	46
I.3.6. Ventajas e inconvenientes	48



	<u>página</u>
I.3.7. Monitorización ambulatoria de la presión arterial en la fase aguda del ictus	49
II. JUSTIFICACION DE LA TESIS DOCTORAL	50
III. HIPOTESIS DE TRABAJO	53
IV. OBJETIVOS	56
IV.1. Objetivo principal	57
IV.2. Objetivos secundarios	57
V. SUJETOS, MATERIAL Y METODOS	58
V.1. Diseño del estudio	59
V.2. Sujetos del estudio	60
V.3. Cálculo del tamaño muestral	61
V.4. Variables	62
V.5. Definiciones	65
V.6. Recogida de datos	67
V.7. Monitor de presión ambulatoria	70
V.8. Análisis de datos	71
VI. RESULTADOS	74
VI.1. Número total y análisis de pérdidas	75

---



	<u>página</u>
VI.2. Análisis descriptivo	77
VI.2.1. Datos de filiación y antecedentes personales	77
VI.2.2. Síndrome neurovascular y puntuaciones en las escalas de valoración funcional y neurológica	80
VI.2.3. Fibrinógeno, glucemia, fibrilación auricular e hipertrofia ventricular izquierda en urgencias	84
VI.2.4. Tomografía axial computerizada cerebral	85
VI.2.5. Mortalidad	86
VI.2.6. Fármacos administrados en las primeras 24 horas	87
VI.2.7. Temperatura durante las primeras 24 horas	88
VI.2.8. Valores de presión arterial recogidos en urgencias y en planta mediante determinaciones manuales	88
VI.2.9. Tiempo y lecturas válidas de la monitorización ambulatoria de la presión arterial	89
VI.2.10. Determinaciones de presión arterial y frecuencia cardíaca recogidas por monitorización ambulatoria	90
VI.2.11. Comparación entre las determinaciones de presión arterial por monitorización ambulatoria en los periodos diurno, nocturno y total y con las mediciones manuales en planta y en urgencias	93
VI.2.12. Variabilidad de las determinaciones de presión arterial y frecuencia cardíaca por monitorización ambulatoria	95
VI.3. Análisis bivariante	98



**página**

VI.3.1. Presión arterial en hipertensos y normotensos	98
VI.3.2. Valores de presión arterial según síndrome neurovascular	100
VI.3.3. Relación entre los valores de presión arterial y frecuencia cardiaca con el resto de variables cualitativas	101
VI.3.4. Relación entre el deterioro funcional y neurológico al ingreso con las determinaciones de presión arterial y frecuencia cardiaca	104
VI.3.5. Relación entre la edad, las determinaciones de presión arterial y la frecuencia cardiaca con las puntuaciones en las escalas al ingreso	106
VI.3.6. Relación entre temperatura y puntuaciones en las escalas al ingreso	107
VI.3.7. Relación entre antecedentes personales, datos de filiación, fibrilación auricular, hipertrofia ventricular izquierda, tratamiento postictus, síndrome neurovascular y tipo de ictus con mortalidad	108
VI.3.8. Relación entre las variables independientes cualitativas con el índice de Rankin a los siete días, treinta días y a los seis meses	109
VI.3.9. Relación entre la edad, valores de presión arterial y frecuencia cardiaca, puntuaciones en las escalas al ingreso, glucemia, fibrinógeno y temperatura con la mortalidad	111
VI.3.10. Relación entre las variables independientes cuantitativas con el índice de Rankin a los siete días, treinta días y a los seis meses	120



**página**

VI.3.11. Relación entre los valores de presión arterial y frecuencia cardiaca con el índice de Barthel y la escala neurológica canadiense a los siete días y seis meses	125
VI.3.12. Relación entre la edad, temperatura, glucemia y fibrinógeno con el índice de Barthel y la escala neurológica canadiense a los siete días y seis meses	129
VI.3.13. Relación entre las variables independientes categóricas con el índice de Barthel y la escala neurológica canadiense a los siete días y seis meses	132
VI.4. Análisis multivariante	134
VI.4.1. Modelos de regresión logística predictores de mortalidad a los siete y treinta días y a los seis meses	134
VI.4.2. Modelos de regresión logística predictores de deterioro funcional a los siete y treinta días	137
VII. DISCUSION	140
VII.1. Utilidad de la monitorización ambulatoria de la presión arterial en el ictus agudo	141
VII.2. Discusión de los datos descriptivos de la muestra	143
VII.3. Diferencias entre la presión arterial en urgencias y en planta	146
VII.4. Ausencia de descenso nocturno de la presión arterial en la fase aguda del ictus	149



## ÍNDICE DE PAGINAS

**página**

VII.5. Diferencias en los valores de presión arterial según antecedentes de hipertensión arterial, tipo de ictus y síndrome neurovascular	152
VII.6. Edad	154
VII.7. Severidad del ictus	156
VII.8. Repercusión de los tratamientos en la fase aguda del ictus sobre los resultados del estudio	158
VII.9. Relación entre los valores de presión arterial con la mortalidad y el deterioro funcional	159
VII.10. Temperatura y mortalidad y deterioro funcional	171
VIII. RESUMEN	175
IX. CONCLUSIONES	180
X. BIBLIOGRAFIA	184

---



## **INDICE DE TABLAS**

	<b><u>página</u></b>
Tabla 1 : Tratamiento hipotensor previo al ictus	79
Tabla 2 : Índice de Barthel y escala neurológica canadiense postictus, al séptimo día y al sexto mes	81
Tabla 3 : Evolución del Índice de Rankin	82
Tabla 4 : Hallazgos de la tomografía axial computerizada cerebral	85
Tabla 5 : Tratamiento hipotensor postictus	87
Tabla 6 : Presión arterial sistólica y diastólica en urgencias y en planta cada ocho horas (media de las tres determinaciones) con esfigmomanómetro de mercurio	88
Tabla 7 : Presión arterial sistólica, diastólica, media y frecuencia cardiaca global (24 horas), diurna y nocturna por monitorización ambulatoria	91
Tabla 8 : $t$ -test para datos apareados entre la presión arterial sistólica, diastólica y media por monitorización ambulatoria de los periodos global, diurno y nocturno	94
Tabla 9 : Variabilidad de la presión arterial sistólica, diastólica, media y frecuencia cardiaca en los periodos global, diurno y nocturno medidas por monitorización ambulatoria	96
Tabla 10 : $t$ -test para datos apareados entre la variabilidad de la presión arterial sistólica, diastólica, media y la frecuencia cardiaca por monitorización ambulatoria en los periodos global (24 horas), diurno y nocturno	97

---



Tabla 11 : Presión arterial sistólica, diastólica, media y frecuencia cardiaca por monitorización ambulatoria, presión arterial sistólica y diastólica en urgencias y en planta en pacientes hipertensos y normotensos	99
Tabla 12 : Cifras de presión arterial según el síndrome neurovascular al ingreso	100
Tabla 13 : Cifras de presión arterial en el ictus isquémico y hemorrágico	102
Tabla 14 : Relación entre las puntuaciones en el índice de Barthel y la escala neurológica canadiense al ingreso con las diferentes mediciones de presión arterial y frecuencia cardiaca	105
Tabla 15 : Relaciones significativas entre la edad y el índice de Barthel, escala neurológica canadiense e índice de Rankin al ingreso, así como con las diferentes determinaciones de presión arterial	106
Tabla 16 : Relación entre el índice de Barthel, escala neurológica canadiense, índice de Rankin al ingreso y la frecuencia cardiaca en las primeras 24 horas con la temperatura máxima en las primeras 24 horas	107
Tabla 17 : Relación entre las variables independientes cuantitativas y la variable respuesta mortalidad al séptimo día	112
Tabla 18 : Relación entre las variables independientes cuantitativas y la variable respuesta mortalidad a los treinta días	113
Tabla 19 : Relación entre las variables independientes cuantitativas y la variable de resultado muerte a los seis meses	117
Tabla 20 : Datos de mortalidad a los siete y treinta días y a los seis meses según los cuartiles de presión arterial media	118

---



Tabla 21 : Relación entre las variables independientes cuantitativas y la variable respuesta Índice de Rankin a los siete días	121
Tabla 22 : Relación entre las diferentes variables independientes cuantitativas y la variable respuesta Índice de Rankin a los treinta días	122
Tabla 23 : Relación entre las cifras de presión arterial y frecuencia cardiaca con el índice de Barthel y la escala neurológica canadiense a los siete días y seis meses	125
Tabla 24 : Relación entre la edad y la temperatura en las primeras 24 horas con el índice de Barthel y la escala neurológica canadiense al séptimo día	130
Tabla 25 : Relación entre el síndrome neurovascular con el índice de Barthel y la escala neurológica canadiense al séptimo día y a los seis meses	133
Tabla 26 : Modelo de regresión logística de mortalidad a los treinta días	135
Tabla 27 : Modelo de regresión logística de mortalidad a los siete días	135
Tabla 28 : Modelo de regresión logística predictor de deterioro funcional severo (Índice de Barthel menor a 60 puntos) al séptimo día	137
Tabla 29 : Modelo de regresión logística predictor de incapacidad moderada o severa (Índice de Rankin entre 3 y 5 puntos) al séptimo día	138
Tabla 30 : Modelo de regresión logística predictor de incapacidad a los treinta días (índice de Rankin mayor o igual a 2)	139

---



## **INDICE DE FIGURAS**

	<b><u>página</u></b>
Figura 1 : Antecedentes personales	78
Figura 2 : Síndrome neurovascular al ingreso	80
Figura 3 : Diagramas de caja (Boxplot) de la evolución del índice de Barthel y la escala neurológica canadiense en los casos vivos a los seis meses	81
Figura 4 : Diagramas de caja de la presión arterial sistólica, diastólica y media por monitorización ambulatoria	90
Figura 5 : Valores de presión arterial sistólica, diastólica y media según tipo de ictus	103
Figura 6 : Presión arterial sistólica y diastólica por monitorización ambulatoria, en planta cada ocho horas y en urgencias según mortalidad a los siete días	114
Figura 7 : Presión arterial sistólica y diastólica por monitorización ambulatoria, en planta cada ocho horas y en urgencias según mortalidad a los treinta días	115
Figura 8 : Porcentaje de mortalidad a los siete días, treinta días y seis meses en sujetos con presión arterial media por monitorización ambulatoria igual o mayor a 113 mm Hg	119
Figura 9 : Porcentaje de deterioro funcional al séptimo día según presión arterial media por monitorización ambulatoria mayor o menor a 113 mm Hg(tercer cuartil)	124

---



Figura 10 : Recta de regresión lineal simple entre la presión arterial sistólica, diastólica y media con el índice de Barthel a los siete días	126
Figura 11 : Rectas de regresión (con los intervalos de confianza del 95%) entre la edad y el índice de Barthel a los siete días y seis meses	131
Figura 12 : Recta de regresión e intervalos de confianza del 95% entre los valores de temperatura y el índice de Barthel al séptimo día	131

## I. INTRODUCCION



## I. INTRODUCCION



## **I.1. Actualización en enfermedades vasculocerebrales**

### **I.1.1. Epidemiología, morbimortalidad e impacto socioeconómico**

Las enfermedades vasculares cerebrales constituyen la tercera causa de mortalidad en España aunque los datos recientemente publicados por el Boletín Epidemiológico español la señalan como la primera por entidades específicas en las mujeres y la segunda en varones (Díez-Tejedor E, 1998). En 1992 la tasa de mortalidad por dicha patología fue de 107,88/100.00 habitantes, solo superada por los tumores malignos con una tasa de 206,28/100.000 y por las enfermedades del corazón con una tasa de 191,8/100.000, por delante de la cardiopatía isquémica con una tasa de 100,52/100.000 habitantes (INE 1995; Alonso I, 1996). Las enfermedades vasculocerebrales, incluyendo la hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracerebral, hemorragia extradural, hemorragia subdural, oclusión y estenosis de arterias cerebrales precerebrales, trombosis y embolia cerebral, accidente isquémico transitorio, arteriosclerosis cerebral y enfermedad vasculocerebral mal definida fueron responsables de 42.081 muertes en dicho año, 17.244 en hombres y 24.837 en mujeres. De cada 1000 fallecidos, 126,94 lo fueron por esta causa. Al desglosar la tasa de mortalidad por grupos de edad, las enfermedades vasculares cerebrales son además la primera causa de muerte en mayores de 80 años. Estos primeros datos muestran la magnitud del problema sanitario que suponen.

España se sitúa en una posición intermedia (decimoquinta para varones y decimosexta para mujeres) en el rankin de mortalidad por enfermedades vasculocerebrales dentro de los países desarrollados, encabezado por Japón y Bulgaria



con una tasa de mortalidad estandarizada por edad entre 1970 y 1980 de 323/100.00 y 189/100.000 respectivamente y cuyos últimos lugares ocupan Suiza y Polonia con tasas de 48 y 45/100.000 respectivamente. Países como los Estados Unidos de América, Francia, Inglaterra, Alemania o Italia tienen tasas comprendidas entre los 100 y 120/100.000 para dicho periodo de tiempo (García-Gil C, 1989).

Es interesante reflejar que la distribución geográfica en España de la mortalidad por las enfermedades vasculares cerebrales tiene una gran variabilidad, desde provincias con baja mortalidad (menor de 80/100.000) como Madrid, Navarra o Alava similar a la de los países anglosajones, hasta provincias con mortalidad elevada superior a 122/1000) como Valencia, Murcia, Sevilla o Málaga, más cercana a la de Portugal y los países Mediterráneos y Centroeuropeos (Rodríguez Artalejo F, 1996). El conocimiento de esta variabilidad es una importante información que puede ayudar a identificar factores de riesgo potencialmente modificables.

Al igual que en el resto de países desarrollados la mortalidad por estas enfermedades ha disminuido desde 1901 hasta nuestros días, inicialmente de manera sostenida pero desde 1975 de manera abrupta, (Barrado-Lanzarote MJ, 1993 ; Thom TJ 1992 ; Banegas JR, 1989) posiblemente debido en primer lugar a una disminución en su incidencia (por un mejor control de los factores de riesgo, el tratamiento antihipertensivo, cambios en el estilo de vida y mejoría del estatus socioeconómico) y en segundo lugar a una mejora de los tratamientos en las fases aguda y de convalecencia (Klag MJ, 1993 ; Medrano MJ, 1997).



Sin embargo, a pesar de esta disminución en los últimos años, la mortalidad después de un ictus varía entre el 8 y el 24 % en los primeros 30 días y entre el 25 y el 38 % en el primer año (Wolf PA, 1992 ; Anderson CS, 1994 ; Arboix A, 1994 ; Sáñez JM, 1995 ; Díez-Tejedor E, 1996), entendiendo por ictus el rápido desarrollo de signos clínicos o trastornos focales de la función cerebral que duran más de 24 horas o que conllevan a la muerte, sin otra causa aparente que el origen vascular (WHO, 1989). Además, los supervivientes a largo plazo de un ictus, tienen mayor probabilidad de fallecer que sujetos de la misma edad y sexo (Gresham GE, 1998).

No podemos olvidar que las enfermedades vasculocerebrales son también importantes generadoras de morbilidad. Los estudios realizados en España encuentran una prevalencia de ictus entre 4012 y 7100 por cada 100.000 habitantes de más de 64 años (López-Pousa S, 1995 ; Bermejo F, 1993). En los Estados Unidos, los ictus son la principal causa de incapacidad severa. Entre los supervivientes de más de seis meses, el 48 % presentan hemiparesia, un 22 % es incapaz de deambular, entre un 24 y un 53 % refieren total o parcial dependencia en la realización de sus actividades básicas de la vida diaria, entre un 12 y un 18 % presentan afasia y un 32 % padecen depresión (Lacco RL, 1997). Los ictus se asocian también con demencia vascular y con declinar cognitivo respecto al nivel basal previo sin cumplir criterios de demencia, independientemente de la presencia de depresión, de manera más importante cuando afecta el hemisferio izquierdo (Kase CS, 1998).

Los costes aproximados en el tratamiento y cuidados tanto intra como extrahospitalarios de las enfermedades vasculocerebrales oscilan entre 8.000 y 16500 dólares para los infartos cerebrales, 27000 y 32911 dólares para la hemorragia



baracnoidea y 11100 y 12881 dólares para la hemorragia cerebral (Holloway RG, 1996). Aunque los valores son impresionantes, no incluyen los costes adicionales asociados a la pérdida de trabajo y cuidados en residencias.

Nos enfrentamos pues a una de las patologías más prevalentes en nuestro medio, con una elevada mortalidad y con una elevadísima morbilidad generadora de discapacidad severa, con unos costes tanto en diagnóstico como en tratamiento y cuidados muy importantes, y ante la cual el clínico se siente impotente en numerosas ocasiones por la falta de terapias curativas. Sin embargo, los avances en los últimos años han abierto un horizonte de esperanza. El conocimiento de los factores de riesgo ha permitido desarrollar estrategias preventivas, e investigaciones en fisiopatología y en modelos experimentales están descubriendo nuevas terapias de revascularización y neuroprotección destinadas a reducir la morbimortalidad de las enfermedades vasculocerebrales.



### 1.1.2. Factores de riesgo

Numerosos factores de riesgo se han relacionado con estas enfermedades. Dentro de los ictus isquémicos, como factores bien documentados pero no modificables aparecen la edad, sexo, factores hereditarios, etnia y la localización geográfica. La diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia y la hipertrofia ventricular izquierda son factores bien documentados y potencialmente modificables. Por último, la hipertensión arterial tanto sistodiastólica como sistólica aislada, el hábito tabáquico, la presencia de enfermedades cardíacas como la fibrilación auricular, la endocarditis infecciosa, la estenosis mitral y los infartos de miocardio extensos recientes, los accidentes isquémicos transitorios, la estenosis carotídea asintomática y la anemia de células falciformes son factores de riesgo bien documentados y modificables con valor establecido. (Sacco RL, 1997 ; Bronner LL, 1995 ; Whisnant JP, 1996 ; SHEP cooperative research group, 1991 ; Alter M, 1994 ; Fuentes B, 1998).

La lista de factores de riesgo no bien documentados es extensa, incluyendo hiperlipidemia, otras enfermedades cardíacas como las miocardiopatías, el prolapso mitral, la estenosis aórtica, la endocarditis no bacteriana, la calcificación del anillo valvular mitral o la persistencia de foramen oval permeable, el empleo de anticonceptivos orales, el consumo de alcohol, el sedentarismo, la obesidad, el consumo de drogas ilícitas, la presencia de un hematocrito aumentado, factores dietéticos, migraña, hiperinsulinemia y estados de resistencia a la insulina así como estados de hipercoagulabilidad. (Sacco RL, 1997 ; Bronner LL, 1995 ; Fuentes B, 1998). Todos estos últimos factores se han relacionado con las enfermedades vasculares cerebrales,





pero son necesarios nuevos estudios bien diseñados para sentar las bases de una relación bien documentada.

Los factores de riesgo de la hemorragia intracerebral descritos con fuerte evidencia son la edad, la hipertensión arterial, el abuso de alcohol, la anticoagulación y la angiopatía amiloide. La etnia, la presencia de un ictus previo y el abuso de cocaína se han propuesto con evidencia moderada (Laínez JM, 1998). El principal factor de riesgo de la hemorragia subaracnoidea es el tabaquismo, seguido con evidencia moderada por la edad, género femenino, etnia, hábito enólico y la hipertensión. (Sacco RL, 1997 ; Vivancos J, 1998).

Estos factores aumentan de manera independiente la probabilidad de presentar un ictus y podrían también interactuar entre ellos para aumentar dicha probabilidad. Más aún, muchas personas tienen múltiples elevaciones en el límite de la normalidad de estos factores. A raíz del estudio Framingham se han construido tablas que permiten conocer la probabilidad de presentar un ictus conociendo la edad, presión arterial sistólica, uso de terapia antihipertensiva, presencia de diabetes, hábito tabáquico, historia de enfermedad cardiovascular y presencia de anormalidades electrocardiográficas (Wolf PA, 1991). La confirmación de que la probabilidad de presentar un ictus se eleva un determinado número de veces por la presencia de varios factores de riesgo podría ayudar a médico y paciente a diseñar estrategias de prevención primaria más eficaces.

Es necesario apoyar la realización de trabajos para completar el marco de los factores de riesgo y poder actuar de la manera más eficaz en la prevención primaria.



### **I.1.3. Factores pronóstico en el ictus agudo**

Sin embargo, a pesar de la reducción en la incidencia de las enfermedades vasculocerebrales en los últimos años gracias al control de los factores de riesgo, éstas siguen siendo una patología muy frecuente. Y es una vez instaurado el episodio cuando se plantean nuevos interrogantes que el clínico debe resolver. ¿Cuál es el tratamiento más adecuado en cada situación? ¿Cuál es la ventana terapéutica para cada tratamiento? ¿Cuáles son los parámetros que deben controlarse en la estabilización hemodinámica del enfermo y con qué rango de valores? ¿Cuáles son los factores que predicen un peor pronóstico una vez instaurado el episodio?

Numerosos estudios han intentado responder a esta última cuestión incluyendo factores como la edad, sexo, etnia, tipo de lesión cerebral (isquémica o hemorrágica), localización y tamaño de la lesión, subtipo de infarto (aterotrombótico, cardioembólico, lacunar o hemodinámico), síndrome neurovascular presente (infarto completo de la circulación anterior, infarto parcial de la circulación anterior, infarto de la circulación posterior e infarto lacunar), severidad de la focalidad neurológica, nivel de consciencia, presencia de enfermedades concomitantes (insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, fibrilación auricular, arteriopatía periférica, cardiopatía isquémica), aparición de infecciones intercurrentes, cifras de glucemia, niveles de presión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura en la fase aguda del ictus, presencia de vómitos, consumo excesivo de alcohol previo o tabaquismo o incontinencia urinaria.



### I.1.3.a. Edad

La edad, como era de esperar, se ha descrito como un factor de mal pronóstico por diversos autores. En un estudio prospectivo de 675 pacientes durante 6,5 años, el 26% de los menores de 65 años falleció en dicho periodo, frente al 59 % de los mayores de 65 años ( $p<0,001$ ) (Dennis MS, 1993). Sin embargo, este mismo trabajo demuestra *que el riesgo de fallecimiento tras un ictus comparado con el riesgo de fallecimiento en sujetos de la misma edad y sexo en la población general es mayor en jóvenes que en viejos* (El riesgo relativo de morir en el primer año para un sujeto entre 45 y 54 años fue de 71,8 comparado con un riesgo relativo de 7,4 para todas las edades).

En otro estudio prospectivo de 323 pacientes seguidos durante 3,3 años, el 32,5% de los menores de 65 años falleció frente al 50,9 % de los mayores de 65 años ( $p<0,01$ ) (Sacco RL, 1994). La edad fue también un predictor independiente de muerte en otros estudios (Brainin M, 1991 ; Carlberg B, 1993 ; Arboix A, 1994 ; Mbala-Mukendi M, 1995 ; Lai SM, 1995 ; Toni D, 1996 ; Toni D, 1997).

Sin embargo, otros autores no pudieron demostrar una relación independiente entre la edad y el pronóstico vital aunque ésta existiera en el análisis bivariante (Fogelholm R, 1997 ; Anderson CS, 1994 ; M'Buyamba-Kabangu JR, 1995).

En otros estudios, la edad no fue predictor de transformación hemorrágica de un infarto cerebral (Toni D, 1996) ni de crecimiento precoz de una hemorragia intracerebral (Brott T, 1997 ; Kazui S, 1997). De estos datos se desprende que la edad se relaciona



con un peor pronóstico en general del ictus, aunque parece que otros factores incluidos en modelos de regresión tendrían mayor peso como predictores de morbilidad.

#### I.1.3.b. Sexo

No se ha demostrado que el sexo sea un factor de mal pronóstico aunque algunos trabajos han encontrado una tendencia no significativa de peor pronóstico en mujeres que en hombres que se corrige tras ajuste por edades (Dennis MS, 1993 ; Sacco RL, 1994 ; Lai SM, 1995).

#### I.1.3.c. Etnia

Se ha descrito una mayor mortalidad total entre los blancos no hispánicos comparados con los negros e hispánicos (riesgo relativo 1,3) aunque tras ajuste por edad, este efecto desapareció al ser los negros más jóvenes en el momento del ictus (Sacco RL, 1994).

#### I.1.3.d. Tipo, localización y tamaño de la lesión cerebral

El pronóstico de la hemorragia intracerebral es peor que el del infarto cerebral, especialmente en los primeros 30 días, siendo el riesgo de fallecer en este periodo entre el 46 y el 82 % para la hemorragia y entre el 8 y el 16 % para el infarto según estudios (Matsumoto N, 1973 ; Sacco RL, 1982 ; Fieschi C, 1988 ; Schmidt EV, 1988 ; Tuhim S, 1988 ; Bamford J, 1990 ; Kojima S, 1990 ; Tuhim S, 1991 ; Fogelholm R, 1992 ; Broderick JP, 1993 ; Dennis MS, 1993 ; Anderson CS, 1994 ; Lisk DR, 1994 ; Sacco

---



RL, 1994 ; Adams RE, 1997). Estos mismos trabajos describen una mortalidad en el primer año cercana a los dos tercios para las hemorragias y de un quinto para los infartos cerebrales. Los infartos lacunares presentan sin embargo tasas de mortalidad significativamente menores que los previos, del 6 % en el primer año (Anderson CS, 1994) con un riesgo relativo de 0,6 (Sacco RL, 1994). Sin embargo, al incluir el tipo de ictus en modelos de regresión, ningún trabajo ha demostrado que resulte un predictor de mortalidad independiente (Jørgensen HS, 1995 ; Lai SM, 1995). La mayor mortalidad de las hemorragias intracerebrales podría estar relacionada con una mayor severidad neurológica del episodio ya que la evolución de un infarto cerebral y una hemorragia intracerebral es similar cuando la severidad inicial del episodio es comparable (Jørgensen HS, 1995).

Dentro de los infartos cerebrales, aquellos con mayor frecuencia de mortalidad durante el ingreso hospitalario según el registro de patología vascular cerebral de la Alianza de Barcelona fueron los cardioembólicos (28 %) y los aterotrombóticos (25 %). La mortalidad resultó nula en los accidentes isquémicos transitorios y mínima en los infartos lacunares (0,6 %), presentando valores intermedios los infartos de causa esencial (8,8 %) y los infartos de causa inhabitual (8,6 %) (Arboix A, 1996).

Así mismo, existen subgrupos de pacientes con infartos cerebrales de mal pronóstico evolutivo independientemente del tipo de lesión. Los infartos mayores de tres centímetros de diámetro, los infartos cerebelosos por la posibilidad de compresión del tronco cerebral, la isquemia cerebral por endocarditis infecciosa, los pacientes con síndrome de "locked-in" por lesión piramidal bilateral a nivel de la base protuberancial habitualmente, los pacientes con broncopatía crónica y un síndrome laterobulbar de



Wallemberg o los pacientes con el síndrome del infarto talámico paramediano bilateral por oclusión de una única arteria talámica paramediana, tienen todos un mal pronóstico aunque no se ha podido demostrar en estudios prospectivos que sean predictores independientes de morbilidad (Arboix A, 1996).

En el Northern Manhattan Stroke Study, únicamente las presentaciones con un infarto extenso hemisférico o un síndrome basilar, resultaron predictores independientes de mortalidad a los cinco años (Sacco RL, 1994) y A. Dávalos halló que la afectación del territorio carotídeo es un predictor independiente de deterioro neurológico de un infarto cerebral en las primeras 48 horas (Dávalos A, 1990).

Con respecto a las hemorragias intracerebrales, el volumen inicial del hematoma así como la presencia de un hematoma irregular no bien delimitado resultaron predictores del crecimiento del hematoma (Fujii Y, 1994; Kazui S, 1997), y el desplazamiento de la línea media en la tomografía axial computerizada cerebral y la extensión subaracnoidea del hematoma lo fueron de mortalidad a los 28 días (Fogelholm R, 1997).

En otro estudio, el volumen del hematoma y la presencia de un marcado efecto masa resultaron predictores independientes de progresión del deterioro neurológico durante el ingreso hospitalario en las hemorragias. En el 27 % de los casos el deterioro neurológico se debió a crecimiento del hematoma, siendo en estos últimos la mortalidad mucho mayor (47 % versus 3 %). De ahí la importancia de controlar los factores que predisponen a dicho crecimiento del hematoma (Mayer SA, 1994).



### I.1.3.e. Síndrome neurovascular al ingreso

Las oclusiones arteriales por trombosis o embolias y en menor grado las hemorragias, originan síndromes clínicos característicos, suficientemente uniformes para que admitan el establecimiento de patrones típicos conocidos como síndromes neurovasculares. El conocimiento de estos síndromes permite al clínico localizar la lesión incluso antes de su reconocimiento en el estudio de neuroimagen, y en muchos casos establecer una hipótesis patogénica con bastante exactitud. Se han definido cuatro síndromes neurovasculares sencillos y fáciles de detectar por todos los médicos, que permiten identificar la extensión de la lesión, su mecanismo etiopatogénico más probable, su pronóstico más exacto y la posible intervención terapéutica. Tres de estos síndromes presentan una mortalidad baja, el infarto parcial de la circulación anterior, el infarto lacunar y el infarto de la circulación posterior, presentando el cuarto, el infarto completo de la circulación anterior una alta mortalidad.

Atendiendo por el contrario a la posibilidad de recidiva, tanto el infarto completo de la circulación anterior como el lacunar tienen una baja probabilidad, mientras que el parcial de la circulación anterior y el de la circulación posterior tienen una alta probabilidad de recidiva (Bamford J, 1991 ; Dennis MS, 1991 ; Castillo J, 1995). Hasta la fecha, pocos trabajos han incorporado estos síndromes en análisis multivariantes, con resultados dispares, no habiendo obtenido significación estadística pronóstica en algunos (Toni D, 1997), aunque sí en otros, con peor pronóstico en los infartos completos de la circulación anterior y la posterior (Sacco RL, 1994). Sin embargo faltan



más estudios que incorporen estos síndromes neurovasculares como factores pronósticos en modelos multivariantes, para poder determinar su peso relativo .

#### I.1.3.f. Severidad de la afectación neurológica

Numerosos estudios han puesto de manifiesto la relación entre la severidad de afectación neurológica y el pronóstico en los ictus. Se han empleado como medidas de la severidad neurológica diversos instrumentos estandarizados como son el "Motricity Index" (Demeurisse G, 1980), la escala neurológica canadiense (Cotè R, 1986), la escala neurológica escandinava (Scandinavian Stroke Study Group, 1985 ; Lindenström E, 1991), la escala neurológica de la arteria cerebral media (Orgogozo JM, 1986), y la del National Institutes of Health (Lyden PD, 1991), el índice de Barthel (Mayoney FD, 1965), el Índice de Lawton y Brody, el índice de Rankin modificado y otros no estandarizados como el número de déficits neurológicos (Lai SM, 1995).

La severidad del ictus resultó un predictor independiente de mortalidad (Prescott RJ, 1982 ; Hornig CR, 1992 ; Anderson CS, 1994 ; Lai SM, 1995), progresión tardía de la clínica (Jørgensen HS, 1994) y mejoría en las primeras 48 horas (relación negativa) (Toni D, 1997).

#### I.1.3.g. Nivel de consciencia

El nivel de consciencia se ha descrito por varios autores como la principal variable clínica pronóstica (Arboix A, 1996 ; Azzimondi G, 1995). Evaluada habitualmente mediante la escala de coma de Glasgow (Teasdale G, 1974) , pacientes



con puntuaciones bajas al inicio (habitualmente entre 3 y 9 se considera paciente comatoso, entre 10 y 14 estuporoso-obnubilado y 15 normal) han presentado una evolución desfavorable del ictus. El estado de coma, resultó un predictor independiente de mortalidad durante el ingreso hospitalario (M'Buyamba-Kabangu JR, 1995), a los 30 días (Carlberg B, 1993 ; Sacco RL, 1994 ; Azzimondi G, 1995 ; Fogelholm R, 1997) y al año (Anderson CS, 1994) en el análisis multivariante.

#### I.1.3.h. Presencia de enfermedades concomitantes:

Diversas enfermedades como la diabetes mellitus (Carlberg B, 1993 ; Jørgensen HS, 1994 ; Lai SM, 1995), insuficiencia cardíaca (Carlberg B, 1993 ; Anderson CS, 1994 ; Sacco RL, 1994), cardiopatía isquémica (Lai SM, 1995) o la fibrilación auricular (Anderson CS, 1994 ; Lai SM, 1995) se han implicado como predictoras independientes de mal pronóstico en los ictus agudos.

Diversos estudios han introducido la variable glucemia al ingreso en lugar de diabetes mellitus a la hora de construir los modelos de regresión, resultando la primera un predictor independiente en dos de ellos (Dávalos A, 1990 ; Sacco RL, 1994).

#### I.1.3.i. Aparición de infecciones intercurrentes

Las infecciones son la segunda causa de mortalidad en la fase aguda de las enfermedades vasculares cerebrales, siendo las responsables del 24 - 28 % de los fallecimientos según series, y solo superadas por causas neurológicas directas como la



herniación transtentorial y la compresión del tronco cerebral responsables del 34 - 58 % de los exitus (Anderson CS, 1994 ; Arboix A, 1994). Además, a partir de la tercera semana, las infecciones pasan a ser la primera causa de mortalidad. Las neumonías con un 14 % y las sepsis con otro 14% son las dos entidades más frecuentes dentro de las infecciones (Arboix A, 1994). Habitualmente no se han considerado un factor pronóstico sino una complicación de las enfermedades vasculocerebrales y por ello raramente han sido incluidas como variable en los estudios pronósticos multivariantes. Sin embargo, pensamos que es importante su mención en este apartado por la gran relevancia clínica que suponen. En un estudio, las infecciones no resultaron un predictor independiente de mortalidad, siéndolo en cambio la fiebre (Reith J, 1996).

#### 1.1.3.j. Temperatura en la fase aguda del ictus

Diversos trabajos (Castillo J, 1994 ; Azzimondi G, 1995 ; Reith J, 1996 ; Castillo J, 1998 ; Schwab S, 1998) han evaluado la importancia de la fiebre en la fase aguda del ictus. En el primero de ellos, un estudio prospectivo de 177 pacientes la temperatura resultó un predictor de morbilidad. En el segundo, el 43 % de los pacientes hospitalizados tuvieron fiebre en los siete primeros días, resultando la temperatura mayor o igual a 37,9 grados centígrados un predictor independiente de mortalidad a los 30 días (OR 3,4. IC 95% 1,2-9,5). En el tercero, la mortalidad fue menor en los pacientes con hipotermia leve al ingreso y mayor en aquellos con hipertermia. Por cada aumento de un grado centígrado en la temperatura corporal, el riesgo relativo de mal pronóstico aumento 2,2 veces (IC 95% 1,4-3,5). Esta relación resultó independiente de la severidad del ictus medida con la escala neurológica escandinava y el tamaño del ictus. En el último estudio de Castillo se aprecia que el peor pronóstico está relacionado con



la hipertermia en las primeras 24 horas y que cuanto más precoz es ésta, peor es el pronóstico.

Estudios en animales apoyan estos hallazgos. Pequeños descensos en la temperatura corporal durante la isquemia redujeron el tamaño del infarto entre un 50 – 60 %, mientras que aumentos en 2 grados centígrados produjeron aumento del daño cerebral. Un descenso leve o moderado de la temperatura en las 2 o 3 primeras horas del ictus podría tener un efecto beneficioso ampliando la ventana que permitiera administrar terapias farmacológicas (Heros RC, 1994). Se están realizando ensayos clínicos con hipotermia moderada controlada, habiendo demostrado uno de ellos (Schwab S, 1998) una menor mortalidad y un descenso de la hipertensión intracerebral en ictus extensos, pendiente de confirmarse en ensayos más amplios.

#### I.1.3.k. Vómitos

La presencia de vómitos al ingreso resultó predictor independiente de mortalidad a los 28 días (coeficiente de regresión 0,92945 ;  $p=0,0187$ ) en el estudio de Fogelholm y colaboradores, siendo el último factor en entrar en la ecuación (Fogelholm R, 1997).

#### I.1.3.l. Consumo de tabaco y alcohol previo

La mayoría de los autores no han hallado que el consumo habitual de alcohol (Jørgensen HS, 1994 ; Mayer SA, 1994 ; Kazui S, 1997) ni de tabaco (Dávalos A, 1990 ; Anderson CS, 1994 ; Jørgensen HS, 1994 ; Reith J, 1996 ; Toni D, 1996 ; Kazui S, 1997 ; Toni D, 1997) sean predictores independientes de mal pronóstico. Sin embargo



un trabajo encontró que el consumo habitual de alcohol fue un predictor independiente de mortalidad durante el ingreso hospitalario (M'Buyamba-Kabangu JR, 1995) y otro que lo fue de recurrencia del ictus (Sacco RI, 1994).



#### **I.1.4. Métodos de evaluación de la morbilidad secundaria a un ictus: escalas de deterioro funcional, neurológico y calidad de vida.**

Las escalas de valoración son un conjunto de items relacionados con un objetivo concreto como puede ser el déficit neurológico, la capacidad funcional o el handicap, que al final se concreta en una puntuación global cuantitativa o cualitativa. Intentan cuantificar los diferentes aspectos de la función dentro del marco jerárquico propuesto por la Organización Mundial de la Salud de déficit, discapacidad y minusvalía (handicap) (World Health Organization, 1980). Las escalas se emplean para monitorizar la evolución neurológica, predecir el pronóstico de un ictus tanto vital como funcional, identificar grupos de pacientes que se puedan beneficiar de tratamientos médicos y rehabilitadores monitorizando la respuesta al tratamiento, medir la incapacidad y el déficit residual cuando el paciente ya ha vuelto al domicilio, intercambiar información con un mismo lenguaje con otros profesionales y facilitar la investigación (Alvarez Sabín J, 1995).

Para que una escala sea útil debe cumplir los siguientes requisitos: Debe ser válida para medir aquello para lo que fue diseñada, sensible para reflejar los cambios que ocurren en el proceso estudiado, fiable de tal manera que mida lo mismo en distintos periodos de tiempo y por personas diferentes, específica para no incluir items raramente encontrados en el proceso de estudio, estandarizada para que los resultados puedan generalizarse de un paciente a otro y de una circunstancia a otra, cómoda y simple para que sea fácil de aplicar y asegurar así su óptimo cumplimiento y flexible para ser aplicada sobre diversos aspectos de la enfermedad vascular cerebral



permitiendo la comparación entre ellos. Además debe ser inmune a influencias de edad, sexo, etnia, lenguaje, educación, clase social y ocupación (Alvarez Sabín J, 1995).

Referentes a la valoración de los ictus encontramos cuatro tipos de escalas.

#### I.1.4.a. Escalas de afectación, déficit o severidad neurológica

Se entiende por afectación o déficit la anormalidad de la estructura o función de un órgano o sistema. El objetivo de estas escalas es trasladar el conjunto de déficits y alteraciones neurológicas presentes en cada paciente a una puntuación global. Los ítems se miden a través de la exploración neurológica. Existen dos tipos, aquellas que miden los déficits de un solo sistema (visión, motricidad, sensibilidad, lenguaje...), sencillas, objetivas y fácilmente reproducibles pero con escasa sensibilidad, y un segundo grupo que combina en una sola medida las diferentes modalidades de déficits producidos por el ictus.

Dentro de este segundo grupo las más empleadas son la escala neurológica canadiense (Cotè R, 1986 ; Coté R, 1989), la escala escandinava del ictus (Scandinavian Stroke Study Group, 1985 ; Lindenström E, 1991), la escala del National Institutes of Health (Lyden PD, 1991 ; Lyden PD, 1994) , la escala neurológica de la arteria cerebral media (Orgogozo JM, 1986 ; Orgogozo JM, 1991), la escala europea del ictus (Hantson L, 1994) y la escala unificada del ictus (Edwards DF, 1995).

Todas han sido validadas y se emplean de manera rutinaria en las unidades de ictus. Sin embargo, en un estudio comparativo de las distintas escalas, la del National



Institute of Health, la neurológica canadiense y la escala europea del ictus presentaron la más alta reproductibilidad y la mayor consistencia, aconsejando como conclusión el empleo de las mismas frente al resto (D'Olhaberriague L, 1996). Otro estudio concluyó que tanto la escala del National Institute of Health como la escala neurológica canadiense y la escala neurológica de la cerebral media son buenas escalas predictoras de pronóstico a los tres meses, proponiendo el empleo de solamente una de ellas en la valoración inicial del ictus (Muir KW, 1996).

#### I.1.4.b. Escalas de discapacidad o incapacidad

La incapacidad se define como la restricción o pérdida de la capacidad de realizar una actividad dentro de un intervalo considerado como normal para los seres humanos (World Health Organization, 1980). Frecuentemente, y sobre todo en los ancianos, la incapacidad es un mejor marcador de calidad de vida que el déficit, de ahí la importancia de evaluar sistemáticamente estas actividades en el paciente afecto de un ictus (Cruz Jentoft AJ, 1991). Para valorar el grado de incapacidad o discapacidad se emplean las escalas de actividades de la vida diaria en sus tres campos que son las actividades básicas de la vida diaria, las actividades instrumentales de la vida diaria y las actividades avanzadas de la vida diaria (Baztán Cortés JJ, 1994).

Las actividades básicas de la vida diaria miden funciones sencillas que posibilitan que el individuo sea capaz de autocuidarse y son el aseo y baño, el vestido, la alimentación, la movilización, la capacidad de emplear el retrete y las continencias (Salgado A, 1993). Innumerables escalas se han diseñado para evaluar la dependencia / independencia para realizar estas actividades. Destacan por su universalidad el índice



de Katz (Katz S, 1963) , y el índice de Barthel (Mahoney FI, 1965) y por ser una escala desarrollada en nuestro medio la escala funcional de Cruz Roja (Guillén Llera F, 1972) . Otras escalas relevantes son el PULSES (Moskowitz E, 1957), la escala de autocuidado de Kenny (Schoening HA, 1965) y la subescala OARS de actividades de la vida diaria (Duke University Center for the Study of Ageing and Human Development, 1978 ; George LK, 1985). Sin embargo , en el campo de los ictus la más utilizada es el índice de Barthel porque recoge tres ítems de movilidad y porque los evalúa de 0 a 15, consiguiendo ser un instrumento sensible al cambio producido durante la fase de recuperación.

Las actividades instrumentales de la vida diaria son funciones más complejas cuya independencia permite que la persona sea capaz de vivir autonomamente en la sociedad. Las actividades implicadas son el cocinar, lavar, limpiar, comprar, llamar por teléfono, manejar las finanzas, utilizar un medio de transporte y tomar la propia medicación ( Kane RL, 1989 ; López-Dóriga Bonnardeaux P, 1995) . La escala más utilizada universalmente es el Índice de Lawton y Brody (Lawton MP, 1969) que recoge en una puntuación de 0 a 8 la dependencia / independencia en la realización de estas actividades. Otras escalas son la OARS de actividades instrumentales (Duke University Center for the Study of Ageing and Human Development, 1978) , la PACE II de actividades instrumentales (Kane RA, 1981) , la OARS de actividades instrumentales adaptada (Fillenbaum GG, 1985) y la PGC de actividades instrumentales adaptada (Barberger-Gateau P, 1992). La restitución de la independencia en estas actividades depende de los terapeutas ocupacionales que deben trabajar con el paciente afecto de un ictus desde que éste pueda colaborar. Habitualmente estas actividades no se evalúan en los estudios de morbilidad de los ictus por su complejidad, pero es



necesario que futuros trabajos aborden este campo para valorar más adecuadamente la calidad de vida postictus.

Las actividades avanzadas de la vida diaria son funciones muy complejas que miden la capacidad del individuo de participar en la sociedad en la que viven. Son conductas de control del medio físico y del entorno social que permiten al individuo desarrollar un rol social, mantener una buena salud mental y disfrutar de una excelente calidad de vida. Inicialmente incluidas en las actividades instrumentales, se segregaron posteriormente al resultar de un grado de complejidad mayor y medir funciones diferentes. Entre las actividades avanzadas hay actividades físicas como el ejercicio o el trabajo intenso, y actividades sociales como las aficiones, viajes o participación en grupos sociales (Baztán Cortés JJ, 1994) . Destaca como escala a este nivel la de Rosow y Breslau conocida como la Functional Health Scale (Rosow I, 1966). No han sido incluidas habitualmente en estudios de morbilidad secundaria a los ictus.

#### I.1.4.c. Escalas de minusvalía o handicap

Un handicap es una desventaja o menoscabo, como consecuencia de afectaciones e incapacidades que limita o impide el cumplimiento de un rol que es normal para el individuo, y refleja la interacción con y la adaptación al entorno del individuo. Para su medición se emplean las escalas de evolución global (Alvarez Sabín J, 1995). La escala de Rankin modificada (Escala de handicap de Oxford) es la escala de valoración global más utilizada (van Swieten JC, 1988 ; Van Gijn J, 1992 ; de Haan R, 1995) . Está basada en la habilidad de los pacientes para realizar actividades ya aprendidas y la necesidad de ayuda para realizarlas. Es una escala sencilla de utilizar



pero con una mala reproducibilidad por la falta de medida de limitación entre las categorías y con escasa sensibilidad. Puede ser cumplimentada por entrevista, por observación directa o por autocuestionarios por correo o por teléfono (Candelise L, 1994) , normalmente a los tres o seis meses del ictus, siendo este un aspecto de gran importancia ya que facilita la labor de la toma de datos.

#### I.1.4.d. Escalas de calidad de vida

Estas escalas miden la forma en que el paciente percibe su estado de salud y bienestar. Existen varias escalas para medir la calidad de vida como estado de salud. En España disponemos de dos versiones validadas y fiables: el perfil de salud de Nottingham (Alvarez Sabin J, 1995) y el perfil de impacto de enfermedad (Sickness Impact Profile) (Bergner M, 1976). Otras escalas de calidad de vida son el SF 36 y la EuroQoL.



## **1.2. La Presión arterial en la fase aguda del ictus**

### **1.2.1. Comportamiento de la presión arterial en la fase aguda del ictus.**

#### **Fisiopatología. Factores hemodinámicos**

La interrupción del flujo sanguíneo cerebral en un territorio vascular origina un foco de infarto rodeado de otra zona denominada de "penumbra isquémica", que persiste viable gracias a la eficacia de la circulación colateral (Pulsinelli W, 1992 ; Siesjö BK, 1992 a ; Siesjö BK, 1992 b ; Alonso de Leciñana M, 1995). Sin embargo este flujo residual es inferior a lo normal e insuficiente para el mantenimiento de la función celular.

El área de penumbra se caracteriza por un flujo sanguíneo cerebral comprendido entre el umbral para el que empieza a deteriorarse la síntesis proteica (flujo < 0,55 ml/gr/min) y el que inicia la despolarización anóxica de la membrana (flujo sanguíneo cerebral < 0,25 ml/gr/min), pero siempre superior al que produce pérdida de los gradientes iónicos transmembrana que conducen a la muerte celular (flujo < 0,15 ml/gr/min) (Ginsberg MD, 1994 ; Hossmann KA, 1994). De sobrepasarse ese umbral y dependiendo del tiempo de isquemia, se produce extensión de la zona de infarto a expensas de muerte celular en el área de penumbra.

Se denomina "ventana terapéutica" al periodo de tiempo (entre 4 y 6 horas) durante el cual la restitución del flujo y / o la inhibición de los mediadores del daño cerebral isquémico (citoprotección) evitarían la muerte de las células en riesgo, mientras que si se sobrepasa el mismo cualquier medida resultará inútil (Betz AL, 1993 ; Pulsinelli WA, 1995 ; Díez-Tejedor E, 1996 b). La normalización del flujo sanguíneo cerebral



permite la total recuperación sólo cuando ocurre precozmente, pero puede contribuir a evitar la extensión del infarto en las primeras tres o cuatro horas dentro de lo que se llama la "ventana de perfusión" (Pulsinelli WA, 1995 ; Díez-Tejedor, 1996 b). La cuantificación de estos tiempos está hecha en modelos animales principalmente, siendo necesarios más estudios en humanos que permitan precisar el desarrollo del evento isquémico. Si bien esto es factible en isquemia global (ausencia de flujo sanguíneo cerebral) es muy difícil en isquemia focal (pérdida de flujo sanguíneo cerebral en un vaso terminal cerebral).

Hay que tener en cuenta también otros factores que influyen en la tolerancia neuronal a la isquemia como la edad, la temperatura, la disponibilidad de glucosa y la diferente vulnerabilidad a la isquemia de diferentes áreas cerebrales (Powers WJ, 1993). Las partes más vulnerables son las neuronas piramidales del hipocampo, las células de Purkinje cerebelosas y las áreas 3 y 5 del neocórtex. Según el área cerebral afecta, el área de infarto y la de penumbra serán mayores o menores y tendrán diferente ventana terapéutica o de perfusión (Heros RC, 1994; Zivin JA, 1988).

El volumen del área de penumbra varía según la calidad de la circulación colateral y representa una situación dinámica. La autorregulación cerebral normalmente mantiene el flujo sanguíneo cerebral constante a pesar de caídas en la presión arterial sistémica a través de un mecanismo de vasodilatación. El rango normal para la autorregulación en humanos adultos es aproximadamente 60 – 150 mm Hg de presión arterial media, aunque en hipertensos este rango se desplaza a valores superiores (Powers WJ, 1993).



Después de un ictus, los vasos sanguíneos del área de penumbra están dilatados al máximo y el flujo sanguíneo cerebral depende exclusivamente de la presión arterial. Un mínimo cambio en ésta puede hacer que un tejido viable de este área pase a tejido infartado. Desafortunadamente, después de un ictus, la presión arterial no es constante pudiendo influir en la progresión del área de infarto (Lees KR, 1996). Esta pérdida de la autorregulación o disautorregulación se ha puesto de manifiesto en estudios con fármacos. El descenso farmacológico de la presión arterial en un 20% en los hematomas cerebrales en fase aguda redujo el flujo sanguíneo cerebral medido por tomografía computerizada por emisión de positrones indicando disautorregulación. En la fase crónica fue necesaria una mayor reducción de la presión arterial para reducir dicho flujo sanguíneo (Kuwata N, 1995).

La presión arterial se encuentra habitualmente elevada en la fase aguda de un ictus (Wallace JD, 1981; Britton M, 1986; Morfis L, 1997), tanto en los accidentes isquémicos transitorios como en ictus establecidos (Jansen PAF, 1987; Phillips SJ, 1994) como resultado de múltiples factores entre los que se han implicado el estrés de la hospitalización (Carlberg B, 1991), el estrés secundario a la toma de la presión arterial, alteraciones en el sistema autonómico simpático secundarias al ictus con aumento de catecolaminas circulantes (Myers MG, 1981; Jansen PAF, 1988; Panayiotou BN, 1996; Panayotou B, 1997), mecanismos centrales (Olsson T, 1990; Olsson T, 1992), desarrollo de hipertensión intracraneal, aparición de dolor, hipertensión previa o respuesta fisiológica tendente a mantener la presión de perfusión en el área isquémica (Alonso de Leciñana M, 1998). Este aumento en los valores de presión arterial podría ser una respuesta fisiopatológica para mantener o aumentar la perfusión



cerebral en el territorio dañado donde los mecanismos normales autorregulatorios están aumentados (Harper G, 1994 b), aunque todavía no puede descartarse que dicho aumento sea una respuesta excesiva de un mecanismo compensador normal.

Los valores de presión arterial caen posteriormente y de manera sostenida desde el momento del ictus hasta el séptimo día en que se estabilizan en valores similares a los previos del paciente (Phillips SJ, 1992; Harper G, 1994 a ; Harper G, 1994 b), siendo la caída más acusada en los tres primeros días.(Evidente V, 1996). Tanto el descenso en los primeros siete días como la estabilización posterior hasta seis meses después ha sido descrita mediante determinaciones casuales de presión arterial pero también mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial (Harper G, 1994 b. Panayiotou BN, 1996; Morfis L, 1997).

Nunes describió la elevación de la presión arterial en un paciente que presentó un ictus mientras portaba un monitor de presión arterial ambulatoria, presentando el valor más elevado 45 minutos después aproximadamente del inicio del evento. La presión arterial máxima recogida fue 235/150, siendo la media de las 24 horas 185/107 (Pedro Nunes J, 1992).

Sólo en el subgrupo de enfermos con ingesta moderada a severa de alcohol previa al ictus la caída de la presión arterial en los primeros siete días fue mayor (Harper G, 1994 a). Esta elevación transitoria no parece ser resultado únicamente del estrés secundario a la hospitalización (Morfis L, 1997).



La presión arterial se eleva tanto en los ictus isquémicos como en los hemorrágicos (Carlberg B, 1991), aunque la elevación es mayor en las hemorragias (Harper G, 1994 a ; Lip GYH, 1997). Sin embargo, en el trabajo de Morfis, la elevación transitoria de presión arterial en la fase aguda del ictus fue mayor en los tromboembólicos que en los hemorrágicos, siendo la menor elevación la de los infartos lacunares (Morfis L, 1997).

La hipertensión es habitual en la fase aguda de la hemorragia cerebral (Wallace JD, 1981 ; Britton M, 1986 ; Britton M, 1990 ; Carlberg B, 1991 ; Carlberg B, 1993 ; Harper G, 1994). En pacientes ingresados en las primeras horas de una hemorragia la presión arterial oscila alrededor de 190 mm Hg para la sistólica y 100 mm Hg para la diastólica (Wallace JD, 1981 ; Carlberg B, 1991 ; Lisk DR, 1994). Factores asociados con presiones mayores son la edad joven, la historia previa de hipertensión y lesiones extensas con peor estado clínico inicial (Britton M, 1990 ; Adams RE, 1997).

Las cifras de presión arterial en la fase aguda del ictus, tanto en los accidentes isquémicos transitorios como en los establecidos, son también mayores en sujetos previamente hipertensos que en normotensos (Britton M, 1990 ; Evidente V, 1996 ; Adams RE, 1997).

Hasta la fecha, pocos autores han investigado las alteraciones en el ritmo circadiano de la presión arterial después de un ictus. En sujetos normales cae durante la noche y se eleva durante el día (Millar-Craig MW, 1978; Littler WA, 1979), en lo que se conoce como ritmo circadiano de la presión arterial, debido a una reducción en la actividad del sistema nervioso simpático que ocurre durante el reposo (Yamamoto Y,



1995). Sin embargo en algunas circunstancias este declinar de la presión arterial durante la noche está disminuido. Patologías con disfunción autonómica como el fracaso autonómico primario (Mann S, 1983), el síndrome de Shy Drager (Martinelli P, 1981), el trasplante cardíaco (Reeves RA, 1986) y la neuropatía diabética (Torffvit O, 1993) y otras condiciones sin disfunción autonómica como la hipertensión avanzada (Kobrin I, 1984), la hipertensión con hipertrofia ventricular izquierda (Verdecchia P, 1990; Kuwajima I, 1992) o las enfermedades cerebrovasculares (O'Brien E, 1988; Shimada K, 1990; Tohgi H, 1991) son ejemplos del menor descenso nocturno. A este grupo de sujetos se les conoce como "non-dippers" frente al grupo con normal descenso nocturno al que se le conoce como "dippers" (Pickering TG, 1990).

En un estudio, la variación del ritmo circadiano aumentó después de un infarto hemodinámico comparada con la de un grupo control, indicando que presumiblemente un patrón patológico previo de ritmo circadiano de la presión arterial podía haber contribuido a la génesis del ictus al actuar sobre una circulación colateral cerebral inadecuada (Ringelstein EB, 1988; Sander D, 1994). Si embargo, la variación del ritmo circadiano disminuyó o incluso se abolió después de un infarto tromboembólico. La variación de la presión arterial se relacionó positivamente con los niveles de norepinefrina circulantes. Aquellos pacientes con afectación de la corteza insular mostraron un aumento nocturno de la presión arterial con mayor frecuencia y tuvieron niveles de noradrenalina más altos (Sander D, 1994). Oppenheimer, demostró cambios en los parámetros cardiovasculares durante la estimulación intraoperatoria de la corteza insular por primera vez en humanos (Oppenheimer SM, 1992). En el estudio de Yamamoto, se encontró que el menor descenso nocturno de la presión arterial en los ictus puede deberse a lesión específica del sistema nervioso central autonómico en el



estriado, diencefalo, mesencefalo, tegmento pontino y sus fibras conectoras, al encontrar un menor descenso en pacientes con lesiones a dichos niveles (Yamamoto Y, 1995). Sin embargo, según Robinson, la variabilidad de la presión arterial no solo se debería a alteraciones en el sistema nervioso simpático, sino también a una alteración en la sensibilidad de los barorreceptores cardiacos aorticos y carotídeos (Robinson TG, 1997).

Otro estudio con monitorización ambulatoria de la presión arterial concluyó que los pacientes en la fase aguda de un ictus se comportan como "non-dippers" ya que la diferencia encontrada entre el día y la noche entre la sistólica y diastólica fue menor del 10 % habitualmente presente en los "dippers" (Lip GYH, 1997). El hallazgo de que se comporten como "non-dippers" requiere mayor estudio para evaluar implicaciones pronósticas. En otro trabajo, las alteraciones en la regulación del ritmo circadiano de la presión arterial y la frecuencia cardiaca se recuperaron al cabo de una semana en ictus con buena evolución, quedando alteradas en aquellos con mala evolución (Panayiotou BN, 1996).

La variabilidad de la presión arterial en la fase aguda del ictus calculada mediante el coeficiente de variabilidad (desviación estandar/media de 24 horas) fue mayor en los ictus tromboembólicos que en los hemorrágicos (Frattichizzo FA, 1994).



### **1.2.2. La presión arterial como factor pronóstico en el ictus agudo**

Son numerosos los estudios que han intentado hallar una relación entre las cifras de presión arterial en la fase aguda del ictus con el pronóstico del mismo tanto en mortalidad como en morbilidad (deterioro neurológico, incapacidad, hándicap y calidad de vida). Sin embargo no se pueden extraer conclusiones definitivas puesto que los resultados son discordantes y los estudios no comparables.

Trabajos prospectivos y retrospectivos han hallado una relación positiva entre las cifras de presión arterial y el pronóstico de los infartos isquémicos (Dávalos A, 1990; Carlberg B, 1993; Corredera E, 1996) y de las hemorragias cerebrales (Carlberg B, 1993; Dandapani BK, 1995; Fogelholm R, 1997; Terayama Y, 1997) así como del crecimiento de las hemorragias cerebrales (Kazui S, 1997). Sin embargo algunos de estos estudios han sido criticados por el diseño y por extraer conclusiones demasiado precipitadas acerca de la relación causa efecto entre presión arterial y pronóstico así como sobre la necesidad de tratamiento cuando está elevada (Leys D, 1995).

Un trabajo concluyó que cifras bajas de presión arterial sistólica resultaron predictoras independientes de progresión del ictus en fase temprana (Jørgensen HS, 1994). Este estaría en concordancia con otros estudios que encontraron una "relación en J" entre la presión arterial al ingreso y la mortalidad, siendo la mortalidad mayor con cifras elevadas y bajas (Irie K, 1993; M'Buyamba-Kabangu JR, 1995; Mbala-mukendi M, 1995). El primero de ellos encontró asociación con la presión arterial diastólica mientras que los otros dos lo hicieron con la sistólica. Las cifras de presión arterial diastólica que



ofrecieron menor mortalidad estuvieron entre 85 y 89 mm Hg para los infartos aterotrombóticos y entre 80 y 84 mm Hg para los lacunares (Irie K, 1993) y las de sistólica con menor mortalidad estuvieron entre 160 y 199 mm Hg (M'buyamba-Kabangu JR, 1995; Mbala- Mukendi M, 1995). Los autores indican que cifras elevadas de presión arterial aumentarían la mortalidad aumentando el edema cerebral o facilitando la conversión hemorrágica del infarto mientras que cifras bajas lo harían aumentando la isquemia en el área de penumbra.

Otros estudios en cambio no han podido demostrar que la presión arterial sea un predictor independiente de peor pronóstico en el ictus (Lai SM, 1995; Toni D, 1997), o de crecimiento de una hemorragia cerebral (Fujii Y, 1994; Mayer SA, 1994; Brott T, 1997).



### **1.2.3. Controversias sobre el manejo de la presión arterial en la fase aguda del ictus**

Aunque la hipertensión severa durante un ictus es un indicador de mal pronóstico, no hay datos concluyentes que demuestren que un rápido descenso de la misma sea beneficioso. Sin embargo sí se han descrito empeoramientos en la situación neurológica secundarios a un descenso farmacológico de la presión arterial (Barry DI, 1989). Aunque en estos casos no se midieron flujos cerebrales, se considera que el deterioro neurológico sobrevino porque la presión cayó por debajo del límite inferior de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral causando hipoperfusión. La frecuencia de estos hechos en la clínica no se ha determinado aunque se ha sugerido que esta complicación es más frecuente de lo referido en la literatura (Phillips SJ, 1994).. El riesgo de causar daño, junto con la ausencia de evidencia de beneficio y el conocimiento de que la presión arterial recupera valores normales en los primeros siete días sugiere evitar un rápido descenso en la fase aguda de un ictus no complicado (Hachinski V, 1985 ; Yatsu FM, 1985 ; Lavin P, 1986.; Strandgaard S, 1996).

Ha habido dos intentos de solventar el problema del tratamiento antihipertensivo en la fase aguda del ictus en el contexto de un ensayo clínico. Un ensayo se diseñó en Dinamarca y Suecia entre 1986 y 1988. Tras un periodo de observación de tres horas tras un ictus, pacientes con presión arterial diastólica entre 115 y 135 mm Hg persistentemente fueron randomizados para iniciar o no tratamiento antihipertensivo. Sorprendentemente tras el cribaje de casi 700 pacientes solo 13 fueron elegidos para randomización. Esto provocó la terminación del ensayo, concluyendo únicamente que



cifras extremadamente altas de presión arterial son una rareza en la fase aguda del ictus (Strandgaard S, 1996).

En un ensayo pequeño americano, 16 pacientes con hipertensión (presión arterial sistólica entre 170-220 mm Hg y diastólica entre 95-120 mm Hg) y un infarto de la arteria cerebral media fueron randomizados al ingreso para recibir placebo, o uno de tres antihipertensivos diferentes (nicardipino, captopril o clonidina). La presión arterial descendió en todos los grupos incluyendo el placebo, pero no se estudió el pronóstico y la relación entre ambos (Lisk DR, 1993).

Todo lo anterior no implica que la terapia antihipertensiva no tenga valor. Algunos investigadores han defendido el manejo agresivo de la presión arterial elevada, particularmente si la diastólica excede los 120 mm Hg, para atenuar la formación de edema y reducir el riesgo de hemorragia en el cerebro isquémico (Brott T, 1989; Spence JD, 1985).

Según este último autor, el tratamiento de la hipertensión arterial en la fase aguda del ictus estaría justificado en cinco supuestos. 1. Cuando el evento vascular cerebral está causado por una enfermedad de pequeño vaso por hipertensión arterial, la hipertensión debería tratarse para prevenir nuevos infartos lacunares o hemorragias. 2. Cuando el paciente presenta hipertensión severa secundaria al ictus, las cifras de presión arterial pueden ser tan elevadas que precisen tratamiento per se para no comprometer la vida del enfermo. 3. Cuando el ictus es causado o coexiste con una disección aórtica. 4. Cuando el ictus coexiste con enfermedad isquémica cardíaca y las cifras de presión arterial suponen un riesgo para la progresión del daño miocárdico. 5.

---



En el paciente con ictus en progresión en el que el edema es un peligro, deben controlarse las cifras de presión arterial para no aumentar el edema (Spence JD, 1985). Este mismo autor recomienda mantener como objetivo inicial una presión arterial media de aproximadamente 120 mm Hg en sujetos normotensos y de 130 – 140 mm Hg en hipertensos (Spence JD, 1985).

En un reciente estudio, el descenso farmacológico de la presión arterial en las primeras 48 horas de un ictus isquémico en un 20 - 30 %, triplicó la posibilidad de recuperación completa, especialmente en los casos con edema cerebral (Chamorro A, 1998). Los pacientes que recibieron tratamiento hipotensor presentaron una presión arterial media de 122,8 mm Hg en urgencias y 111,7 mm Hg el primer día en planta. En este trabajo, el deterioro neurológico por hipoperfusión cerebral debido a hipotensión farmacológica fue excepcional. Los autores concluyen que la actitud expectante ante la hipertensión arterial en la fase aguda de un ictus debería ser reconsiderada en un ensayo randomizado.

A la hora de tratar la presión arterial en un ictus agudo, es fundamental decidir qué droga utilizar y hasta cuánto descender las cifras. Algunos autores han defendido el empleo del nitroprusiato sódico como fármaco de elección (Calhoun DA, 1990; Gifford RW Jr, 1991), aunque recientemente los fármacos más recomendados son los bloqueantes alfa y beta mixtos como el labetalol y los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina como el captopril y el enalapril (Grupo de estudio de las enfermedades cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología, 1996; Strandgaard S, 1996 ; Adams RE, 1997).



La segunda pregunta por resolver es cuándo y hasta cuándo hay que descender las cifras de presión arterial. La Sociedad Española de Neurología recomienda iniciar el tratamiento urgente si las cifras de sistólica superan los 220 mm Hg y las de diastólica están entre 120 y 140 mm Hg en infartos isquémicos y si las cifras de sistólica superan los 190 mm Hg en las hemorragias intracerebrales (Grupo de estudio de las enfermedades cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología, 1996). La mayoría de los autores recomiendan descender la presión arterial media entre un 20 y un 25 % en las primeras 24 horas (Strandgaard S, 1990; Calhoun DA, 1990; Gifford RW Jr, 1991).

En las hemorragias, reducciones moderadas de presión arterial son bien toleradas sin empeoramiento neurológico, aunque son necesarios más estudios que confirmen cuándo y hasta donde tratar. No existe una evidencia concluyente de que el tratamiento de la hipertensión altere el curso o el pronóstico de la hemorragia (Adams RE, 1997).

Los ensayos clínicos diseñados en un futuro para contestar estas preguntas deberán protocolizar el tiempo óptimo de tratamiento, las cifras de presión arterial a tratar y el valor del descenso a obtener, deberán seleccionar los pacientes y elegir un fármaco adecuado. Deberán ser estudios multicéntricos randomizados de diseño abierto, que incluyan pacientes con ictus de menos de 12 horas de evolución con edades superiores a 18 años y con déficit neurológico cuantificable mediante escalas (Lees KR, 1996).



### **I.3. Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial**

#### **I.3.1. Fundamento**

La medida de la presión arterial mediante el esfigmomanómetro de mercurio ha sido y es la técnica clínica estándar para el diagnóstico y control terapéutico de la hipertensión arterial. Desde un principio fue evidente que las medidas ocasionales de la misma también conocidas como "casuales", "clínicas" o "manuales" poseían gran variación y podían producir una estimación no representativa de su comportamiento (Brown GE, 1930).

Sin embargo estas medidas casuales han servido de base para los estudios que han aportado el conocimiento actual sobre la historia natural y el pronóstico de los diferentes niveles de presión arterial. El problema de la variabilidad se hace más evidente cuando consideramos a los individuos de forma aislada y no como grupo. Es frecuente hallar pacientes con tomas repetidas de presión arterial con valores elevados y que no presentan repercusión visceral de su hipertensión. La situación contraria de evidentes repercusiones con cifras normales o en el límite ocurre también aunque con menos frecuencia. Por ello, el diagnóstico y la toma de decisiones terapéuticas, así como el control de su efectividad se beneficiarían de métodos más reproducibles y de una mejor definición.

Se han desarrollado otras técnicas como las medidas basales (Smirk FH, 1944), las medidas en el domicilio del paciente (Julius S, 1974), las medidas ambulatorias



intraarteriales y por último las medidas no invasivas de monitorización ambulatoria para solventar el problema. La última de ellas, la monitorización ambulatoria de la presión arterial se basa en la obtención de múltiples medidas a lo largo de las 24 horas del día en las condiciones habituales de vida. Con ellas se trata de reducir la influencia de aquellos factores que pueden modificar las tomas de presión arterial en la consulta, como es la reacción de alarma, y conocer mejor el comportamiento de la presión (Grupo de trabajo en monitorización ambulatoria de la presión arterial, 1993).

La monitorización ambulatoria es el método con mayor reproducibilidad de los empleados en la clínica, siendo superior a las medidas en la consulta o a las tomas ambulatorias por el propio paciente (James GD, 1988). Diversos estudios han encontrado que las medidas de presión arterial con esta técnica tienen valor pronóstico sobre eventos adversos cardiovasculares (Mann S, 1985 ; Perloff D, 1983 ; Perloff D, 1989). Además, los datos obtenidos con la monitorización ambulatoria son muy superiores a las medidas clínicas en la estimación de la presencia de repercusiones cardiovasculares asociadas a la hipertensión arterial (Littler WA, 1975 ; Floras JS, 1981) tanto en hipertrofia ventricular izquierda (Devereux RB, 1990 ; Prisant LM, 1990 ; Verdecchia P, 1990) como en excreción de microalbuminuria renal (Opsahl JA, 1988 ; Hansen KW, 1992 ; Lurbe A, 1993). Por todo ello se considera que la monitorización ambulatoria de la presión arterial es un método válido de medición de esta última.



### 1.3.2. Equipos

Existen dos métodos distintos para la medida indirecta de la presión arterial mediante monitorización ambulatoria, el método auscultatorio (Korotkoff) y el método oscilométrico. El método auscultatorio se basa en detectar mediante sensores electrónicos los ruidos producidos por el flujo arterial al descolapsar la arteria tras desinflar el manguito lentamente, y tiende a infravalorar los valores de la sistólica y a sobrevalorar los de la diastólica aunque tales diferencias son pequeñas (Grupo de trabajo en monitorización ambulatoria de presión arterial, 1993).

La determinación oscilométrica se basa en la observación de que al registrar la amplitud de la oscilación de la onda del pulso a través del brazalete cuando éste es desinflado gradualmente, la presión correspondiente al momento de máxima oscilación equivale a la presión arterial media obtenida por el registro intraarterial. Los estudios de validación del método han demostrado una discreta mejor correlación con el registro intraarterial que el observado con el método auscultatorio (Pickering TG, 1990).

Los equipos de monitorización ambulatoria de la presión arterial deben garantizar su fiabilidad antes de ser utilizados para clínica o investigación. Existen distintos protocolos de validación recomendados por sociedades médicas pero los más utilizados son el de la americana Association for the Advancement of Medical Instrumentation (Association for the Advancement of Medical Instrumentation, 1986) y el de la British Hypertension Society (O'Brien E, 1990). Aunque desarrollados por separado, ambos protocolos son muy parecidos.



Todos los equipos incorporan un manguito de 12 x 24 cm aunque deben adquirirse tamaños mayores para obesos (15 x 30 y 18 x 36 cm). Estos manguitos deben tener una relación 2 :1 entre la longitud y la anchura del manguito inflable. El brazal debe colocarse en el brazo no dominante del paciente.

Dentro del método oscilométrico destacan los equipos "*Spacelabs 90202, 90207 y 90217*" así como el "*IEM Electronics ACP 2200ie*", y dentro del método auscultatorio el "*Del Mar Avionics Pressurometer IV*", el "*Oxford Medilog*", el "*Suntech Accutacker II*", el "*Takeda TM-2420*" y el "*Novacor Diasys 200*". Los equipos "*A & D TM-2421*" y el "*Colin ABPM 630*" incorporan un sistema mixto oscilométrico y auscultatorio. Todos ellos han sido validados y se utilizan en clínica e investigación (Grupo de trabajo en monitorización ambulatoria de la presión arterial, 1993 ; White WB, 1993).



### I.3.3. Metodología

Para una mayor reproducibilidad y obtener parámetros comparables, deben homogeneizarse las condiciones de la monitorización referentes tanto a la hora de inicio como al intervalo entre las lecturas. Se recomienda que los periodos en que se dividen las 24 horas con objeto de su análisis deben incluir en los periodos diurnos una duración de  $15 \pm 2$  horas (habitualmente desde las 7-8 hasta las 22) y el periodo nocturno  $9 \pm 2$  horas (habitualmente desde las 23 hasta las 6 de la madrugada). El intervalo entre las lecturas no debe ser superior a 15-30 minutos durante el día y 20-30 minutos durante la noche, no debiéndose realizar registros con intervalos superiores a 30 minutos cuando se trate de valorar el perfil de presión arterial, ya que puede proporcionar resultados imprecisos (O'Brien E, 1990).

En el análisis de los datos obtenidos con la monitorización ambulatoria deben reflejarse la media global de la presión arterial en las 24 horas y en los subperiodos diurno y nocturno. Es importante eliminar previamente las lecturas artefactuadas por el propio aparato o por el paciente. Si bien en ocasiones es fácil considerar una determinación como incorrecta (diastólica superior a la sistólica por ejemplo), en ocasiones es difícil. Staessen propugnó unos criterios de eliminación de lecturas artefactuadas que son: 1. Presión arterial sistólica inferior a la diastólica; 2. Presión arterial sistólica mayor a 240 mm Hg; 3. Presión arterial sistólica menor a 50 mm Hg; 4. Presión arterial diastólica mayor a 140 mm Hg; 5. Presión arterial diastólica menor a 40 mm Hg; 6. Presión diferencial menor a 20 mm Hg; 7. Frecuencia cardiaca mayor a



150 latidos/minuto ; 8. Frecuencia cardiaca menor a 40 latidos/minuto (Staessen J, 1991).

Se ha descrito un patrón circadiano de la presión arterial a lo largo de las 24 horas del día, con una caída nocturna como consecuencia del reposo en circunstancias normales (Millar-Craig MW, 1978 ; Mora J, 1992). Dado que el periodo nocturno viene determinado por factores sociales, ambientales y laborales, hay que adaptarlo a cada sujeto de manera individual. Por el momento se considera que para estudiar el patrón diario es suficiente con la media de los periodos diurno y nocturno (Grupo de trabajo en monitorización ambulatoria de la presión arterial, 1993).

Otros parámetros utilizados en el análisis son la desviación estándar que valora la variabilidad de la presión arterial (The Scientific Committee, 1990) , el área bajo la curva que se utiliza para observar la eficacia de ciertos fármacos en ensayos clínicos (Whelton A, 1990) , la carga expresada como el porcentaje de lecturas que están por encima de un límite establecido arbitrariamente y que habitualmente suele ser 140/90 mm Hg durante las 24 horas, 140/90 mm Hg durante el periodo diurno y 120/80 mm Hg durante el nocturno (White WGB, 1989). Este último parámetro se ha empleado fundamentalmente para correlacionar la presión arterial registrada con monitorización ambulatoria con la afectación orgánica de la hipertensión arterial.



### 1.3.4. Valores de normalidad

Los valores normales de la presión arterial registrados mediante monitorización ambulatoria son inferiores a los obtenidos en el hospital mientras los pacientes están despiertos (inferiores a 135/85 mm Hg) e incluso son inferiores mientras los pacientes duermen (inferiores a 120/75 mm Hg) (National Institutes of Health, 1998). Diversos estudios han propuesto valores de normalidad. Staessen en un metaanálisis de 22 estudios realizados hasta el año 1990, concluyó que la media más-menos dos desviaciones estándar de las cifras de presión arterial normales en dichos estudios estuvo entre 97 y 137 mm Hg para la sistólica y entre 57 y 87 mm Hg para la diastólica (Staessen J, 1990).

De Gaudemaris propuso 127/83 como el límite superior para ser normotenso y 147/86 para ser hipertenso. El mismo autor afirma que aunque estas cifras no tienen valor pronóstico, pueden ser utilizadas para interpretar la presión arterial ambulatoria (De Gaudemaris R, 1994).

Tsuji propuso basándose en un estudio prospectivo realizado en 1913 sujetos de la comunidad que los valores de referencia de la hipertensión fueran 137/84 mm Hg y para la normotensión por debajo de 137 mm Hg para la sistólica y entre 66 y 83 mm Hg para la diastólica. Este es el primer artículo que propone valores de referencia para la presión arterial medida por monitorización ambulatoria basándose en criterios pronósticos (Tsuji I, 1997).



Sega, en el estudio PAMELA, propone como valores de normalidad para personas mayores de 65 años 120/76 mm Hg (Sega R, 1997), mientras que para todas las edades Mancia en el mismo estudio propone 126 /80 mm Hg como límite superior de la normotensión para las 24 horas y 132/85 mm Hg para el periodo diurno (Mancia G, 1995).



### 1.3.5. Utilidad clínica y en investigación

El documento de la Organización Mundial de la Salud sobre el control de la hipertensión arterial especifica los casos en los que la monitorización ambulatoria puede ser útil en la práctica clínica. En primer lugar, cuando existe una gran discordancia entre los valores de presión arterial medidos en la clínica y en el domicilio. En segundo lugar, cuando existe discrepancia entre unas cifras elevadas en ausencia de signos de afectación de órganos diana, pudiendo tratarse de una hipertensión de "bata blanca". En tercer lugar cuando hay marcadas diferencias entre la presión arterial casual medida en diferentes ocasiones y en cuarto cuando existe resistencia al tratamiento (World Health Organization, 1996).

Otras utilidades clínicas de la monitorización ambulatoria son la descripción del ritmo circadiano de cada paciente para su clasificación en "dipper" y "non-dipper" dado el mayor riesgo de hipertrofia ventricular izquierda y de eventos cardiovasculares de los primeros (Verdecchia P, 1994 ; Verdecchia P, 1995). Se ha postulado su utilidad en el diagnóstico de hipertensión secundaria sin que esté totalmente demostrada su fiabilidad para este diagnóstico (Zanchetti A, 1997), así como para el diagnóstico de la hipotensión ortostática (Omboni S, 1996).

La monitorización ambulatoria también se utiliza en investigación. La mayor reproducibilidad que ofrecen las medidas de presión arterial obtenidas mediante registro ambulatorio junto a permitir una observación prolongada y a que ponen de manifiesto los componentes tónico y fásico de la misma son características que permiten su uso en



investigación. Estas características permiten detectar diferencias sutiles entre grupos de pacientes hipertensos utilizando grupos pequeños, detectar anormalidades de regulación que se manifiestan inicialmente en el periodo nocturno y estudiar la variabilidad así como la reactividad ante diferentes situaciones (grupo de trabajo en monitorización ambulatoria de la presión arterial, 1993).

Se emplea así mismo para conseguir una valoración más precisa de la duración de acción y el perfil de respuesta a los agentes antihipertensivos (cálculo del índice "Trough to Peak ratio" o "Índice T-P") y para determinar la dosis más eficaz de los nuevos fármacos hipotensores. También será útil para investigación futura en fisiología y fisiopatología. Son necesarios más datos acerca del significado pronóstico de los valores de presión arterial obtenidos con monitorización ambulatoria o por automedidas en domicilio o trabajo, así como del significado pronóstico de la hipertensión de "bata blanca" (Zanchetti A, 1997).

En el campo de las enfermedades cerebrovasculares, la monitorización ambulatoria se ha descrito como un instrumento útil a la hora de estudiar las cifras de presión arterial, la frecuencia cardiaca y la variabilidad de ambas como factores de riesgo. Cifras elevadas de presión arterial y frecuencia cardiaca se asocian con lesiones subcorticales cerebrales en ancianos sanos, especialmente con lesiones subcorticales en la ínsula (Goldstein IB, 1998) y cifras también elevadas, fundamentalmente nocturnas, se han relacionado con el desarrollo de lesiones isquémicas silentes e ictus sintomáticos en pacientes con infartos lacunares sintomáticos previos (Yamamoto Y, 1998).



### **1.3.6. Ventajas e inconvenientes**

Las ventajas de la monitorización ambulatoria de la presión arterial son la obtención de múltiples medidas para el análisis, el empleo de medidas durante actividades habituales, la obtención de medidas durante el sueño, la ausencia de respuesta de alerta durante las medidas, la evaluación del ritmo nicotermal y la variedad en las posibilidades de análisis de los datos. Por el contrario, los inconvenientes serían la pérdida de medidas debido a dificultades técnicas, los trastornos ocasionados al trabajo y al sueño, la ausencia de datos claros de normalidad y de uniformidad en el método, la existencia de algunos efectos secundarios y el coste elevado (Grupo de trabajo en monitorización ambulatoria de la presión arterial, 1993).



### **I.3.7. Monitorización ambulatoria de la presión arterial en la fase aguda del ictus**

Para obtener el máximo nivel en la relación coste-beneficio su uso debe enmarcarse selectivamente en aquellos grupos de pacientes en los que su aplicación determine alguna modificación en las actitudes clínico-terapéuticas (Grupo de trabajo en monitorización ambulatoria de la presión arterial, 1993). Partiendo de esta premisa, el empleo de la monitorización ambulatoria en la fase aguda del ictus estaría indicado si consiguiera dar respuesta a dos preguntas importantes: 1. ¿Los niveles de presión arterial en la fase aguda del ictus se correlacionan independientemente con el pronóstico vital, funcional y neurológico?. Y en caso afirmativo a esta primera pregunta: 2. ¿En qué pacientes, con qué cifras, en qué momento, hasta qué cifras y con qué fármacos habría que tratar esa presión arterial?

Diversos estudios como se ha comentado previamente han intentado dar respuesta a estas preguntas con y sin el empleo de la monitorización ambulatoria. Sin embargo, las ventajas que aporta esta técnica explicadas en el apartado anterior la hacen un instrumento útil par su empleo en la fase aguda del ictus.



## **II. JUSTIFICACION DE LA TESIS DOCTORAL**



Como se ha descrito, el control de la morbimortalidad secundaria a las enfermedades vasculocerebrales es un problema sanitario de primera magnitud. La elevada incidencia y prevalencia junto con las devastadoras secuelas de este grupo de enfermedades hacen que todos los esfuerzos sean pocos. Es importante impulsar la investigación en los campos de la epidemiología, fisiopatología, genética, clínica, tratamiento, rehabilitación y reinserción social para adecuar los tratamientos y cuidados otorgados a estos pacientes.

Se están desarrollando importantes avances en la prevención primaria de estas enfermedades con resultados favorables en los últimos 20 años habiendo reducido su incidencia y mortalidad progresivamente.

Pero tan necesario como ello es mejorar el conocimiento de los factores que van a provocar que un ictus ya establecido evolucione favorable o desfavorablemente para al actuar sobre ellos reducir el daño neurológico y con ello las secuelas incapacitantes y la mortalidad. En los Estados Unidos de América por ejemplo, la reducción de la mortalidad por ictus mediante el control de los factores de riesgo es uno de los objetivos prioritarios del Servicio Público de Salud.

Dentro de los factores pronósticos de la evolución de un ictus, la presión arterial es uno de los más controvertidos. Los diversos estudios realizados hasta el momento no han determinado claramente si la presencia de cifras elevadas o bajas en las primeras 24 horas del ictus son predictores independientes de morbimortalidad y deterioro funcional.



Tampoco está claramente definido el rango de presión arterial óptimo en el que debe manejarse a un enfermo con un ictus agudo. Por ello consideramos importante que nuevos trabajos aporten información en este campo, motivo por el que desarrollamos el siguiente estudio.

### III. HIPOTESIS DE TRABAJO



### **III. HIPOTESIS DE TRABAJO**



1. Cifras muy elevadas o bajas de presión arterial en la fase aguda de un ictus pueden aumentar el daño neurológico, la mortalidad, el grado de dependencia funcional y el grado de hándicap.
2. La presión arterial en la fase aguda del ictus se encuentra elevada tanto en valores absolutos como así mismo en su variabilidad.
3. Las cifras de presión arterial medidas en la fase aguda del ictus son diferentes si la medición se realiza mediante monitorización ambulatoria o mediante esfigmomanómetro de mercurio de manera casual en urgencias y cada ocho horas, siendo menores las calculadas por el primer método y aportando además una valiosa información al evaluar la evolución temporal de la presión arterial dando datos de su variabilidad.
4. La presión arterial se encuentra más elevada en la fase aguda de las hemorragias que en la isquemia cerebral. Presentan también cifras más elevadas los infartos completos de la circulación anterior y más bajas los del resto de síndromes neurovasculares.
5. La mortalidad y el deterioro funcional y neurológico asociados a las cifras de presión arterial en la fase aguda del ictus son mayores en las hemorragias que en los infartos cerebrales y son mayores en los infartos completos de la circulación anterior que en el resto de síndromes neurovasculares.



6. Las cifras de presión arterial en la fase aguda del ictus medidas con monitorización ambulatoria se relacionan mejor con la mortalidad y el deterioro neurológico y funcional posterior que las medidas de manera casual al disponer de más mediciones y evitar el fenómeno de bata blanca.

#### IV. OBJETIVOS



### IV.3. Objetivo principal

## IV. OBJETIVOS



#### **IV.1. Objetivo principal**

El objetivo principal del presente trabajo es analizar si las cifras de presión arterial en la fase aguda del ictus calculadas por dos métodos diferentes (monitorización ambulatoria y mediciones casuales con esfigmomanómetro de mercurio en urgencias y cada ocho horas en planta) se relacionan con una serie de eventos posteriores que son: mortalidad a los siete días, treinta días y seis meses así como deterioro neurológico y funcional a los siete días, treinta días y seis meses.

#### **IV.2. Objetivos secundarios**

- Analizar la evolución de la presión arterial en la fase aguda del ictus mediante los dos métodos descritos (monitorización ambulatoria y determinaciones casuales).
- Observar si existen diferencias en la evolución de la presión arterial en la fase aguda del ictus dependiendo que éste sea isquémico o hemorrágico y dependiendo de la clasificación del mismo en síndromes neurovasculares.
- Analizar si los distintos resultados (mortalidad a los siete días, treinta días y seis meses) se relacionan de manera similar con la presión arterial medida por monitorización ambulatoria que con la medida de manera casual.
- Analizar si la mortalidad y el deterioro neurológico y funcional asociados a las cifras de presión arterial se ven afectados por el tipo de ictus (isquémico o hemorrágico) o por la clasificación del mismo en los síndromes neurovasculares.



## **V. SUJETOS, MATERIAL Y METODOS**



## V.1. Diseño

Se trata de un estudio observacional de carácter longitudinal y analítico prospectivo en el que se siguió durante seis meses a una cohorte de sujetos con un ictus para determinar si aparecían una serie de eventos adversos como variables de resultado (mortalidad, deterioro funcional y deterioro neurológico).

El grupo investigador no realizó ninguna intervención sobre la muestra, realizando únicamente un control de presión arterial de manera casual y con monitorización ambulatoria.

Este tipo de estudios se caracteriza porque se selecciona un grupo de individuos para ser observado y seguido en el tiempo. El investigador observa una exposición natural. Poseen una mayor garantía que los estudios de casos y controles a la hora de establecer relaciones causales entre las variables estudiadas al ser menos frecuente la aparición de sesgos. Este diseño clasificado dentro del grupo no experimental ofrece una mayor facilidad que los diseños experimentales a la hora de generalizar los resultados a otras situaciones distintas a la investigada y con un buen control de las variables confundidoras puede aportar datos importantes de causalidad sin llegar por ello al nivel de los estudios experimentales (Doménech JM, 1998).



## V.2. Sujetos de estudio.

Cualquier persona, hombre o mujer, de cualquier edad, que no haya padecido ninguna enfermedad vasculocerebral previa, que acuda a urgencias del Hospital General de Albacete con un primer episodio de ictus de menos de 24 horas de evolución (contadas desde el momento de aparición de los primeros déficits neurológicos o desde el despertar en caso de que aparecieran durante el sueño), que sea ingresada un mínimo de 24 horas en cualquier cama del Complejo Hospitalario de Albacete y que no presente ningún criterio de exclusión.

### Criterios de exclusión:

- Haber padecido enfermedad vasculocerebral previa.
- Diagnóstico previo de demencia o deterioro cognitivo no filiado.
- Diagnóstico de Enfermedad de Parkinson u otra patología degenerativa del sistema nervioso central.
- Enfermedad neoplásica o no neoplásica en situación terminal con expectativa de vida inferior a seis meses.
- Imposibilidad de realizar la monitorización ambulatoria por causas físicas (obesidad, agitación psicomotriz, etc), así como imposibilidad de seguimiento posterior.



### V.3. Cálculo del tamaño muestral

Los cálculos del tamaño se realizaron a partir de datos aportados en estudios previos sobre la relación de la presión arterial en el ictus agudo con mortalidad, en los que se halló un aumento de ésta del 26 % a los 30 días en el grupo de ictus con presión arterial media más alta (47 % frente a 21 %) (Dandapani BK, 1995) y un aumento de mortalidad del 16 % en los casos con presión arterial sistólica al ingreso mayor de 200 mm Hg o diastólica mayor de 115 mm Hg (30 % frente a 14 %) (Britton M, 1990).

El tamaño muestral calculado resultó de 108 pacientes para probar la hipótesis principal. El tamaño se calculó para encontrar una diferencia de al menos un 26 % en mortalidad, con un poder (beta) del 80 % y un valor alfa bilateral de 0,05.

El diseño de los estudios en los que se apoyó el cálculo del tamaño muestral no es idéntico al del nuestro, por lo que se efectuó un corte cuando se llevaban recogidos 50 casos que indicó el número de sujetos realmente necesario para mantener el poder beta y el valor alfa bilateral deseado según la diferencia encontrada entre expuestos y no expuestos en los 50 casos. El número necesario fue de 92 casos válidos.



## V.4. Variables

- Presión arterial sistólica, diastólica, media y frecuencia cardiaca medidas por monitorización ambulatoria en la fase aguda del ictus (la variable definitiva se obtiene de la media de todas las determinaciones durante las 24 horas de la monitorización). Se obtienen variables cuantitativas continuas.
- Presión arterial sistólica y diastólica casuales medidas con esfigmomanómetro de mercurio cada ocho horas en la planta durante las primeras 24 horas del ictus (la variable definitiva se obtiene de hallar la media de dichas determinaciones). Variables cuantitativas continuas.
- Presión arterial sistólica y diastólica en el área de urgencias medida con esfigmomanómetro de mercurio a la llegada del paciente a urgencias. Variables cuantitativas continuas.
- Variabilidad de la presión arterial sistólica, diastólica, media y frecuencia cardiaca medida por monitorización ambulatoria en los periodos global, diurno y nocturno. Se calcula hallando la desviación estándar de la media de dichas determinaciones para cada paciente. Variable cuantitativa continua.
- Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas neurológicos hasta la colocación del monitor, y tiempo de duración de la monitorización así como número de mediciones válidas en dicho periodo. Las dos primeras son variables cuantitativas continuas y la última cuantitativa discreta.



- Tipo de ictus: Isquémico o hemorrágico, dependiendo de la tomografía axial computerizada realizada. Variable categórica binaria.
- Tipo de síndrome neurovascular: infarto completo de la circulación anterior, infarto parcial de la circulación anterior, infarto lacunar e infarto de la circulación posterior. Variable categórica con cuatro categorías.
- Edad y sexo. Variables categóricas binarias.
- Puntuación en el índice de Barthel (rango 0-100) previa al ictus, inmediatamente tras el ictus, a los siete días y a los seis meses. Aunque es una variable cuantitativa discreta, en el análisis bivalente se ha manejado como cuantitativa continua porque aporta mayor información clínica de esta manera.
- Puntuación en la escala neurológica canadiense (rango 1,5-11,5) inmediatamente tras el ictus, a los siete días y a los seis meses. Variable cuantitativa categórica, también se ha manejado como continua en el análisis bivalente.
- Puntuación en el índice de Rankin (rango 0-5) previo al ictus, tras el mismo, a los siete días, treinta días y a los seis meses. Variable cuantitativa categórica con seis categorías.
- Mortalidad a los siete días, treinta días y a los seis meses. Variables categóricas binarias.



- Presencia o ausencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperlipidemia, arteriopatía periférica, tabaquismo, hábito enólico, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca antes del ictus, así como empleo de tratamiento hipotensor previo. Variables categóricas binarias.
- Valores de fibrinógeno y glucemia en el área de urgencias tras el ictus. Los valores de normalidad analítica se consideraron una glucemia menor a 140 mgrs/dl y un fibrinógeno menor a 400 mgrs/dl. Variables cuantitativas continuas.
- Temperatura máxima presentada en las primeras 24 horas de ictus. Variable cuantitativa continúa.
- Presencia de fibrilación auricular y criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda en electrocardiograma realizado en urgencias. Variables categóricas binarias.
- Empleo de fármacos hipotensores (variable categórica binaria) y enumeración de los fármacos administrados en las primeras 24 horas (da lugar al clasificarlos por grupos a una variable categórica).



## V.5. Definiciones

- Se entiende por ictus el rápido desarrollo de signos clínicos o trastornos focales de la función cerebral que duran más de 24 horas o que conllevan a la muerte, sin otra causa aparente que el origen vascular (WHO, 1989).
- La diferenciación entre ictus hemorrágico o isquémico se realiza en base al hallazgo o no de sangre en la tomografía computerizada cerebral realizada en los primeros siete días.
- Los ictus se subclasifican a su ingreso (sin disponer de tomografía computerizada cerebral y solo por la clínica) en los distintos síndromes neurovasculares :
  - Infarto completo de la circulación anterior : Todas las siguientes
    - \* Alteración de funciones cerebrales corticales (afasia, discalculia o alteración visuoespacial)
    - \* Hemianopsia homónima.
    - \* Déficit motor o sensitivo ipsilateral que incluya al menos dos de las siguientes áreas : cara, extremidad superior y extremidad inferior.
    - \* Si existe disminución de nivel de consciencia se asume que están afectadas las funciones cerebrales corticales y el campo visual.
  - Infarto parcial de la circulación anterior : Dos de las características clínicas del infarto completo de la circulación anterior o déficit aislado de la función cortical.



■ Infarto lacunar: Una de las siguientes :

- \* Déficit motor puro o déficit sensitivo puro
- \* Déficit sensorimotor puro
- \* Hemiparesia-ataxia
- \* Disartria-mano torpe

■ Infarto de la circulación posterior: Una de las siguientes :

- \* Parálisis ipsilateral de pares craneales con déficit motor y/o sensitivo contralateral.
- \* Déficit motor y/o sensitivo bilateral.
- \* Alteración de los movimientos conjugados de los ojos.
- \* Disfunción cerebelosa.
- \* Alteración aislada del campo visual.

- Hipertrofia ventricular izquierda : Se clasificó según electrocardiograma realizado en urgencias cuando se cumplió alguno de los siguientes criterios. S en V1 o V2 + R en V5 o V6 mayor o igual a 35 milímetros. R en aVL igual o mayor a 13 milímetros. R en V5 o V6 igual o mayor a 26 milímetros. R en I igual o mayor a 15 milímetros.



## V.6. Recogida de datos

A todo enfermo que acudió al servicio de urgencias durante el periodo comprendido entre enero de 1997 y junio de 1998 cumpliendo los criterios de inclusión y no de exclusión se le consideró candidato a formar parte del estudio. Los pacientes fueron reclutados por miembros del equipo investigador realizando guardias de presencia física en el hospital.

Un miembro del equipo investigador cumplimentó la recogida de datos tras comprobar los criterios de inclusión en urgencias según protocolo preestablecido (datos de filiación, antecedentes personales, hora del ictus, síndrome neurovascular, puntuaciones en las escalas, datos de la analítica, electrocardiograma, tratamiento pautado, presión arterial, tomografía computerizada cerebral).

Dicho miembro colocó el monitor de presión arterial disponible únicamente para el proyecto de investigación anotando la hora de colocación y comprobando una primera toma correcta similar a la obtenida por determinación manual, retirándose a las 24 horas por otro miembro del equipo. El personal de enfermería al cuidado de los pacientes fue instruido en los posibles problemas que pudiera plantear la colocación del monitor.

El monitor de presión arterial (SpaceLabs 90207) fue calibrado frente a un esfigmomanómetro de mercurio. Los datos del monitor se transfirieron al programa informático el día de la retirada del mismo, preparándolo para un nuevo caso, siendo los datos del monitor analizados posteriormente.



Se recogió la temperatura máxima durante las primeras 24 horas a partir de la gráfica de enfermería de la planta (tomas cada ocho horas por rutina y cuando se sospechara hipertermia), la presión arterial sistólica y la diastólica recogida cada ocho horas con esfigmomanómetro de mercurio en planta por el staff de enfermería y la medicación administrada en planta en dicho periodo a través del libro de enfermería y la hoja de tratamiento médico (se hizo especial énfasis en el tratamiento hipotensor, antiagregante y anticoagulante).

Las mediciones manuales de presión arterial se realizaron con el paciente en posición supina empleando un esfigmomanómetro de mercurio previamente calibrado. La desaparición del primer y último ruido de Korotkoff se consideró como los valores de presión arterial sistólica y diastólica respectivamente.

En los primeros siete días se realizó una tomografía axial computerizada cerebral sin contraste, recogiendo el resultado. Se realizó también con contraste cuando convino.

Un miembro del equipo investigador revisó al paciente a los siete días, recogiendo por observación directa datos de mortalidad y puntuaciones en la escala neurológica canadiense, índice de Barthel e índice de Rankin.

A los treinta días el mismo miembro del equipo efectuó una llamada telefónica al domicilio del enfermo, preguntando por mortalidad (fecha y causas cuando se produjo, y en caso de no quedar claro se acudió a la historia clínica del enfermo) y obteniendo una puntuación en el índice de Rankin, test validado para encuesta telefónica.



### 3.1. Monitor de presión ambulatoria

A los seis meses el mismo miembro del equipo revisó al enfermo en consulta externa, recogiendo datos de mortalidad, escala neurológica canadiense, índice de Barthel e índice de Rankin según protocolo.



## V.7. Monitor de presión ambulatoria

El monitor empleado para el estudio fue el modelo SpaceLabs 90207 (SpaceLabs Inc., Redmond, EEUU). Utiliza el método oscilométrico para las mediciones, el más ampliamente aceptado y documentado. Recoge los valores de la presión arterial sistólica, diastólica, media y frecuencia cardiaca durante 24 a 48 horas de manera ininterrumpida y puede programarse su inflado cada 6 - 60 minutos. Cumple con las especificaciones de la Association for the Advancement of Medical Instrumentation (Association for the Advancement of Medical Instrumentation, 1986).

Para nuestro estudio, programamos los inflados cada 15 minutos tanto en el periodo diurno (7 am - 22 pm) como en el periodo nocturno (22 pm - 7 am). La diferenciación de estos periodos es arbitraria, siendo la más utilizada en los trabajos con monitorización ambulatoria.

Los datos del monitor se transfirieron al programa "sistema de administración de informes de presión arterial ambulatoria" (SpaceLabs Medical, 1997) y desde aquí a una hoja de cálculo Excel y posteriormente al programa SPSS 7.5 donde fueron agregados para su posterior análisis.



## V.8. Análisis de datos

Los datos de la monitorización ambulatoria se exportaron desde el procesador de datos al programa Microsoft Excel 7.0 y posteriormente al programa SPSS 7.5, donde se agregaron a los datos clínicos recogidos en el protocolo diseñado a tal fin.

El resto de variables del protocolo se incorporaron de manera manual en la base de datos creada por dos miembros del equipo revisando todas las variables introducidas dos veces para limitar errores.

Realizamos en primer lugar un análisis descriptivo de las variables mediante los procedimientos frecuencias (variables cualitativas) y examine (variables cuantitativas) del programa SPSS 7.5.

Empleamos la prueba de "chi cuadrado" para la comparación de variables cualitativas con la prueba de tendencia lineal cuando las categorías de la variable respuesta fueron tres o más ordenadas y con la prueba exacta de Fisher cuando alguna de las celdas de valores esperados resultó menor de cinco.

Para conseguir resultados de mayor relevancia clínica, algunas variables se agruparon en categorías :

- La tomografía computerizada agrupó los ictus en isquémicos o hemorrágicos.



- El síndrome neurovascular se agrupó en infarto completo de la circulación anterior frente al resto.
- El índice de Barthel se agrupó en 0-60 (incapacidad funcional severa), 60-75 (incapacidad funcional moderada) y 75-100 (incapacidad leve).
- El índice de Rankin se agrupó en 0-1 (incapacidad nula o muy leve), 2-3 (incapacidad leve-moderada) y 4-5 (incapacidad severa).
- La escala neurológica canadiense se agrupó en 1,5 - 6,5 (déficit severo) y 7 - 11,5 (déficit leve- moderado).
- La presión arterial se agrupó según los cuartiles.
- Los fármacos hipotensores se agruparon en las siguientes categorías : diuréticos, inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina, calcioantagonistas, alfabloqueantes, betabloqueantes, vasodilatadores y empleo de dos o más fármacos.

Posteriormente se aplicó la prueba del t-test para comparación de medias entre variables cuantitativas, comprobando primeramente si las variables siguen una distribución normal aplicando la prueba de Shapiro-Wilk y aplicando posteriormente la prueba de Levene para comprobar la homogeneidad de las varianzas. En caso de que no se cumpliera en alguna de las muestras el supuesto de normalidad de la variable analizada, en lugar de aplicar el t-test aplicamos la prueba no paramétrica U de Mann Whitney.

Para comparar las medias entre dos determinaciones de presión arterial en un mismo sujeto se empleó la prueba de la *t* de Student para datos apareados.



Se realizó un ANOVA para comparar tres o más medias, empleando en el análisis a posteriori la corrección de Bonferroni para detectar diferencias entre grupos aisladamente.

Para comparar variables cuantitativas con variables respuesta cuantitativas también, analizamos la correlación y posteriormente aplicamos técnicas de regresión lineal simple mediante el procedimiento linear regression del programa SPSS 7.5.

Por último efectuamos un análisis multivariante mediante regresión logística por el método de inclusión por pasos mediante el procedimiento logistic regression del sistema SPSS cuando la variable respuesta fue cualitativa para descartar elementos de confusión en el análisis bivalente.

Todos los resultados se consideraron significativos con una  $p$  menor de 0,05 haciendo especial referencia a aquellos que lo fueron con  $p < 0,01$  o 0,001.



## VI. RESULTADOS



## VI.1. Numero total y análisis de pérdidas

Se recogieron un total de 103 enfermos con ictus en el periodo de estudio. De éstos, 10 fueron excluidos del análisis definitivo por los siguientes motivos :

- Horas de lectura del monitor inferiores a 12 : 7 casos
- Extravío del protocolo del paciente : 1 caso
- Mal funcionamiento del monitor sin ningún registro : 2 casos

El número medio de horas de monitorización de los siete pacientes excluidos por escasas determinaciones fue de 8,3 horas (rango 6 - 10 horas), con un promedio de mediciones exitosas en dicho periodo de tiempo del 58 %. Los motivos por los que no se registraron el total de las 24 horas fueron varios, incluyendo caída al suelo del monitor con desajuste (dos casos), intolerancia del paciente (tres casos), problemas con la canalización venosa en el mismo brazo (un caso), ingreso en unidad de cuidados intensivos (un caso). En dos casos además, el monitor no funcionó adecuadamente desde el principio.

De los 8 pacientes excluidos con alguna determinación válida se recogieron los siguientes datos :

- Presión arterial sistólica media : 148,5 mm Hg (IC 95%, 122,9 a 174,1)
- Presión arterial diastólica media : 80 mm Hg (IC 95%, 63,3 a 96,7)
- Frecuencia cardiaca media : 79,7 lat/min (IC 95%, 55,4 a 104,1)
- Mediana de mediciones válidas : 24,5



De los cinco protocolos recuperados de dichos pacientes excluidos se obtuvieron los siguientes datos: tres mujeres y dos hombres. Edad media 72 años (rango 63 - 79). Dos infartos completos de la circulación anterior, dos infartos lacunares, un infarto parcial de la circulación anterior como síndromes neurovasculares. Tomografía computerizada cerebral con infarto isquémico en los cinco casos. Escala neurológica canadiense al ingreso 6,7 de media. Índice de Barthel al ingreso 36 de media. Muertes a los seis meses ninguna. Índice de Barthel a los seis meses 63 de media. Escala neurológica canadiense a los seis meses 8,6 de media.

Ningún paciente y en caso de afasia, coma o deterioro cognitivo ningún familiar rechazó la colocación del monitor de presión arterial.



## VI.2. Análisis descriptivo

### VI.2.1. Datos de filiación y antecedentes personales

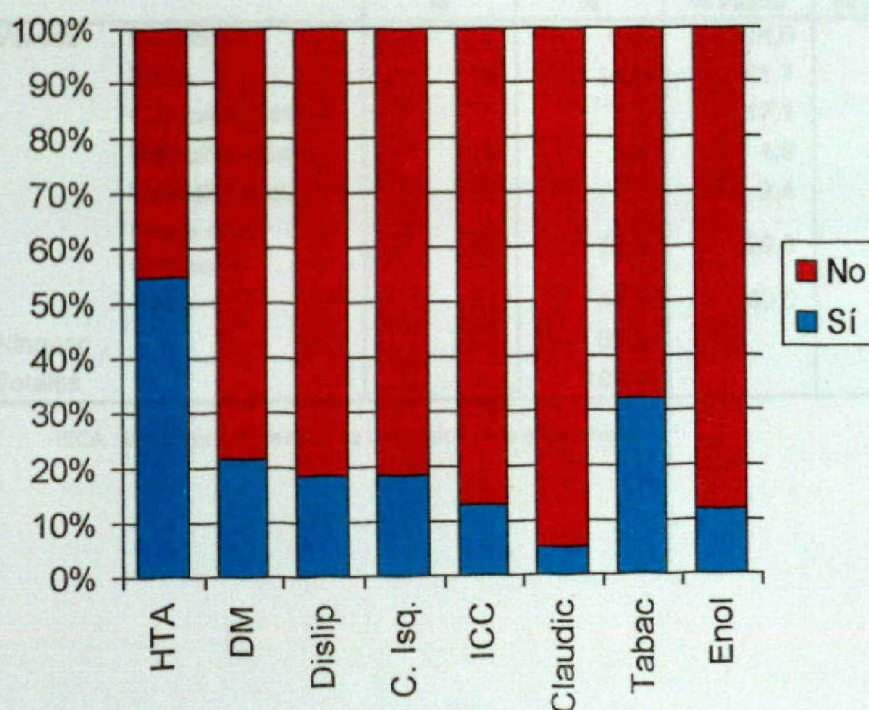
La edad media de los 93 pacientes que se incluyeron para el análisis definitivo fue de 71,6 años (rango 44 - 93, DE 9,8). 55 fueron hombres (59,1%) y 38 mujeres (40,9%).

Como antecedentes personales de interés destacan :

Hipertensión arterial:	51 pacientes (54,8%)
Diabetes mellitus :	20 pacientes (21,5%)
Hiperlipemia :	17 pacientes (18,3%)
Cardiopatía isquémica :	17 pacientes (18,3%)
Insuficiencia cardiaca :	12 pacientes (12,9%)
Claudicación intermitente :	5 pacientes (5,4%)
Tabaquismo :	30 pacientes (32,3%)
Hábito enólico :	11 pacientes (11,8%)



Figura 1 : Antecedentes personales



HTA: hipertensión arterial ; DM: diabetes mellitus ; Dislip: Hiperlipemia ; C. Isq: Cardiopatía isquémica ;  
ICC: insuficiencia cardíaca ; Claudic: Claudicación intermitente ; Tabac: hábito tabáquico ; Enol : hábito enólico.

De los 93 pacientes, 41 (44,1%) referían tomar regularmente algún fármaco hipotensor bien como tratamiento de hipertensión arterial o de insuficiencia cardíaca. Agrupados por categorías dichos fármacos se describen en la tabla 1.



**Tabla 1 : Tratamiento hipotensor previo al ictus**

	N	%	% válido	% acumulado
Válidos				
Diurético	6	6,5	14,6	14,6
IECA	13	14,0	31,7	46,3
Calcioantagonista	7	7,5	17,1	63,4
Betabloqueante	2	2,2	4,9	68,3
Vasodilatador	1	1,1	2,4	70,7
Dos o más fármacos	12	12,9	29,3	100,0
Total	41	44,1	100,0	
Ninguno	52	55,9		
Totales	93	100,0		

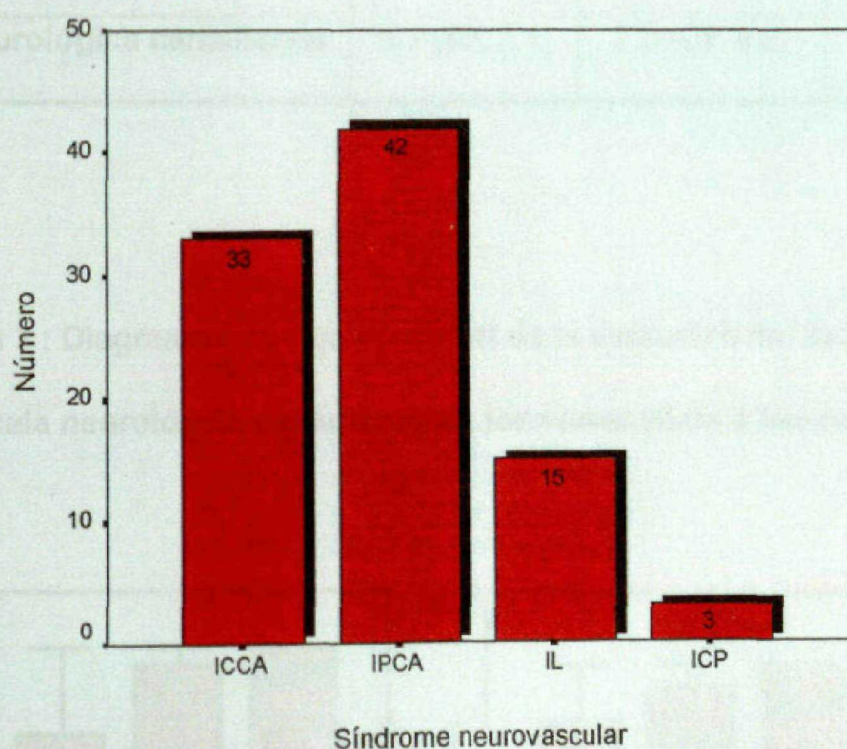
IECA : inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina



### VI.2.2. Síndrome neurovascular y puntuaciones de las escalas de valoración funcional y neurológica

El síndrome neurovascular al ingreso fue infarto completo de la circulación anterior en 33 casos (35,5%), infarto parcial de la circulación anterior en 42 (45,2%), infarto lacunar en 15 (16,1%) e infarto de la circulación posterior en tres (3,2%)(figura 2).

**Figura 2 : Síndrome neurovascular al ingreso**



ICCA : Infarto completo de la circulación anterior ; IPCA : Infarto parcial de la circulación anterior ; IL : Infarto lacunar ; ICP : Infarto de la circulación posterior.

En la tabla 2 se recogen las puntuaciones en el índice de Barthel y en la escala neurológica canadiense inmediatamente tras el ictus, a los siete días y a los seis meses,

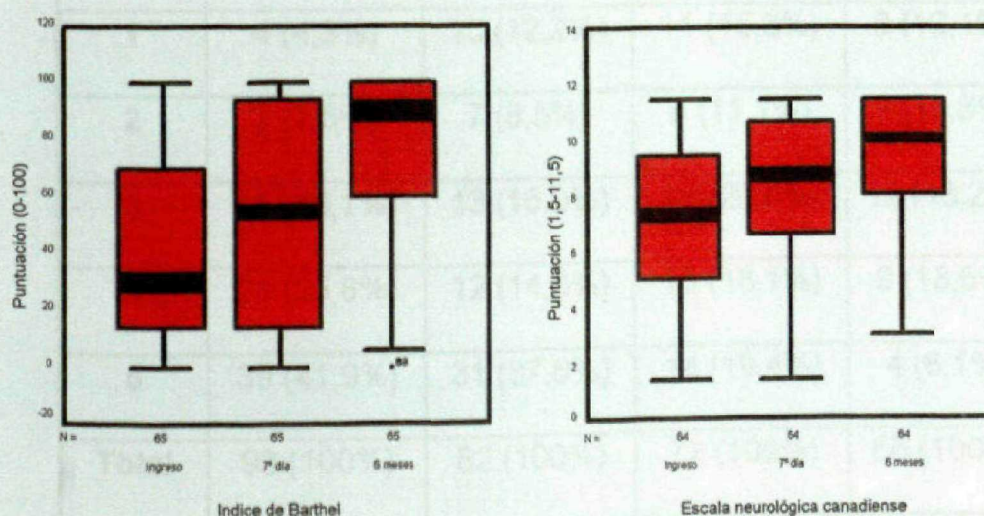


con sus respectivas desviaciones estándar. En la figura 3 se representan los diagramas de caja de la evolución del índice de Barthel y la escala neurológica canadiense de los pacientes que seguían vivos a los seis meses.

**Tabla 2 : Índice de Barthel y escala neurológica canadiense postictus, al séptimo día y al sexto mes**

	Postictus	Siete días	Seis meses
<b>Índice de Barthel</b>	32,3 (DE 33)	43,6 (DE 39,6)	76,4 (DE 31,6)
<b>Escala neurológica canadiense</b>	6,3 (DE 3,1)	7,3 (DE 3,2)	9,5 (DE 2,2)

**Figura 3 : Diagramas de caja (Boxplot) de la evolución del índice de Barthel y la escala neurológica canadiense en los casos vivos a los seis meses**





La mediana del índice de Barthel al ingreso fue 20 puntos, estando el 50% central entre 0 y 55 puntos y a los siete días fue 30 puntos, estando el 50% central de los pacientes entre 0 y 90 puntos. La misma a los seis meses fue 90, con el 50 % central comprendido entre 60 y 100 puntos. La mediana de la escala neurológica canadiense al ingreso fue 6,5 puntos estando el 50% central entre 4 y 8,5, a los siete días 7,75 puntos con el 50% central entre 4,5 y 10 y a los seis meses 10 con el 50 % central entre 8 y 11,5 puntos.

La evolución del índice de Rankin desde el ingreso hasta los seis meses se recoge en la tabla 3.

**Tabla 3 : Evolución del Índice de Rankin**

	IR postictus	IR 7 días	IR 30 días	IR 6 meses
<b>0</b>	4 (4,3%)	9 (11%)	11 (15,3%)	24 (36,4%)
<b>1</b>	4 (4,3%)	10 (12,2%)	11 (15,3%)	8 (12,1%)
<b>2</b>	7 (7,5%)	7 (8,5%)	8 (11,1%)	9 (13,6%)
<b>3</b>	15 (16,1%)	13 (15,9%)	15 (20,8%)	12 (18,2%)
<b>4</b>	24 (25,8%)	12 (14,6%)	13 (18,1%)	9 (13,6%)
<b>5</b>	39 (41,9%)	31 (37,8%)	14 (19,4%)	4 (6,1%)
<b>Total</b>	93 (100%)	82 (100%)	72 (100%)	66 (100%)

IR : Índice de Rankin



La mediana del índice de Rankin al ingreso fue una puntuación de 4, estando el 50% central de la muestra entre 3 y 5, a los siete días fue igual a 4 (primer y tercer cuartil 2 y 5 respectivamente), a los 30 días fue 3 con el 50% central entre 1 y 4 y a los seis meses fue 2 con el 50% central entre 0 y 3 de puntos



### **VI.2.3.Fibrinógeno, glucemia, fibrilación auricular e hipertrofia ventricular izquierda en urgencias**

El fibrinógeno en urgencias fue como media de 280,8 mg/dl (DE 79) estando el 50% central de la muestra comprendido entre 229,5 y 312,5 y la glucemia fue como media de 157,8 mg/dl (DE 82,5), estando el 50% central entre 111 y 160 mg/dl. En el electrocardiograma realizado en urgencias, 20 pacientes (22%) presentaron fibrilación auricular y 71 (78%) ritmo sinusal, no estando disponibles los datos de dos pacientes. En dicho electrocardiograma seis casos (6,7%) presentaban criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda y 84 (93,3%) no, no estando disponibles los datos de tres enfermos.



#### VI.2.4. Tomografía axial computerizada cerebral

La tomografía computerizada cerebral realizada en los siete primeros días del ictus mostró las siguientes alteraciones que se reflejan en la tabla 4.

**Tabla 4: Hallazgos de la tomografía axial computerizada cerebral**

	N	%	% válido	% acumulado
Válidos				
Normal	6	6,5	7,2	7,2
Infarto isquémico	41	44,1	49,4	56,6
Hemorragia cerebral	20	21,5	24,1	80,7
Infarto lacunar	4	4,3	4,8	85,5
Múltiples infartos	9	9,7	10,8	96,4
Otros	3	3,2	3,6	100,0
Total	83	89,2	100,0	
Perdidos	10	10,8		
Totales	93	100,0		

Para subsiguientes análisis, los resultados de la tomografía cerebral se agruparon en dos categorías, ictus isquémico en 63 casos (75,9%) y hemorrágico en 20 casos (24,1%).



### VI.2.5. Mortalidad

De los 93 casos, 11 (11,8%) fallecieron en los siete primeros días, 21 (23,6%) en los 30 primeros días y 27 (29%) en los seis primeros meses. De todas las muertes, 18 (72%) se atribuyeron directamente a daño cerebral secundario a la enfermedad cerebrovascular y siete (28%) a complicaciones en otros órganos. En dos casos no fue posible determinar con certeza la causa de la muerte.



### VI.2.6. Fármacos administrados en las primeras 24 horas

En las primeras 24 horas 49 pacientes (52,7%) recibieron tratamiento hipotensor. En la tabla 5 se recogen los distintos fármacos administrados por grupos. 54 enfermos (58,1%) recibieron heparina de bajo peso molecular a dosis comprendidas entre 2500 y 5000 unidades subcutáneas al día y 66 pacientes (71%) fueron tratados en las primeras 24 horas con tratamiento antiagregante (aspirina entre 300 - 500 mg/día o ticlopidina 250 mg/12 horas). 21 ictus (22,6%) recibieron tratamiento con nimodipino oral.

**Tabla 5 : Tratamiento hipotensor postictus**

		N	%	% válido	% acumulado
Válidos	Diurético	3	3,2	6,1	6,1
	IECA	8	8,6	16,3	22,4
	Calcioantagonista	18	19,4	36,7	59,2
	Betabloqueante	1	1,1	2,0	61,2
	Vasodilatador	4	4,3	8,2	69,4
	Dos o más fármacos	15	16,1	30,6	100,0
	Total	49	52,7	100,0	
Ninguno		44	47,3		
Totales		93	100,0		

IECA : Inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina



### VI.2.7. Temperatura durante las primeras 24 horas

La temperatura media máxima de los enfermos durante las primeras 24 horas del ictus fue 37 grados centígrados (rango 36 - 39,3 ; DE 0,6).

### VI.2.8. Valores de presión arterial recogidos en urgencias y en planta mediante determinaciones manuales

Los valores de presión arterial sistólica y diastólica medidos en urgencias y en planta en las primeras 24 horas se recogen en la tabla 6.

**Tabla 6: Presión arterial sistólica y diastólica en urgencias y en planta cada ocho horas (media de las tres determinaciones) con esfigmomanómetro de mercurio**

	N	Media	DE	IC 95%	Mínimo	Máximo
PAS urg	91	155,4	23,7	150,5 a 160,4	105	215
PAD urg	91	87,6	15	84,5 a 90,8	58	150
PAS planta	93	142,2	13,6	139,4 a 145	110	175
PAD planta	93	79,4	9	77,5 a 81,2	60	105

PAS : Presión arterial sistólica ; PAD : Presión arterial diastólica



### **VI.2.9. Tiempo y lecturas válidas de la monitorización ambulatoria de la presión arterial**

El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas neurológicos hasta la colocación del monitor de presión arterial ambulatoria fue como media 597 minutos (rango 55 - 1425 minutos ; DE 358). En el 50% central de la muestra el monitor se colocó entre 301 y 832 minutos tras el inicio de los síntomas. Cuando los síntomas o signos aparecieron durante el periodo de sueño, se consideró el despertar como el momento de instauración del episodio.

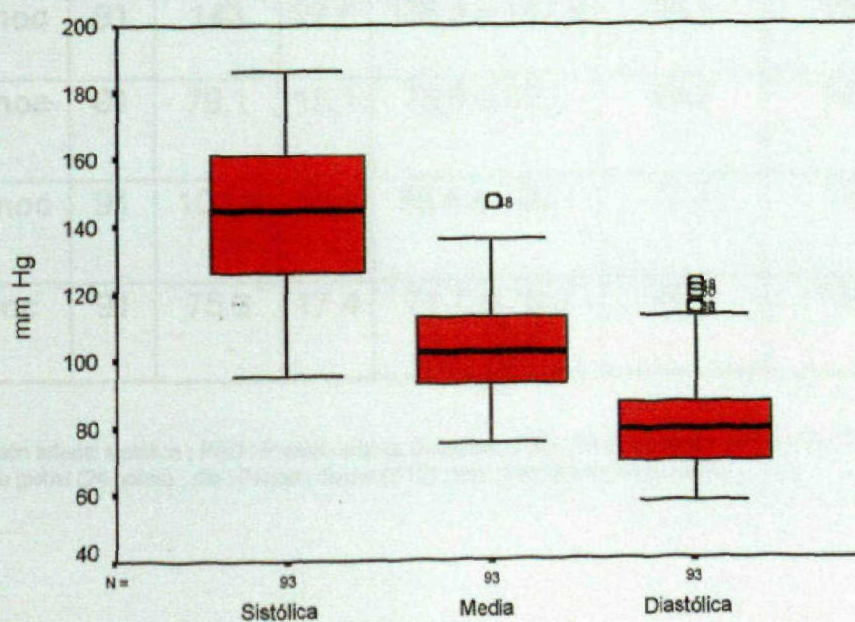
Durante las 24 horas de monitorización ambulatoria en los 93 pacientes se obtuvieron como media 84,8 (DE 16 ; rango 37 - 118) determinaciones válidas, representando el 85% de las mediciones totales. Al desglosar las mediciones válidas en los periodos diurno y nocturno, se obtuvieron como media 54,6 (DE 10,9 ; rango 22 - 89) mediciones válidas en el periodo diurno y 30,8 (DE 7,6 ; rango 5 - 42) en el nocturno.



### VI.2.10. Determinaciones de presión arterial y frecuencia cardiaca recogidas por monitorización ambulatoria

Los valores medios de la muestra de la presión arterial sistólica, diastólica, media y frecuencia cardiaca recogidos por el monitor en el periodo global, diurno y nocturno se recogen en la tabla 7. Para una mejor visualización, los datos de las presiones arteriales se representan en la figura 4 en sus diagramas de caja. Se calcularon los cuartiles para dichos valores. Para la frecuencia cardiaca fueron 65,5 - 72,9 - 82,4 latidos por minuto respectivamente el primer, segundo y tercer cuartil. Para la presión arterial diastólica fueron 69 - 78,6 - 86,7 mm Hg respectivamente, para la presión arterial media 92,3 - 101,8 - 113 mm Hg y para la presión arterial sistólica 126 - 144,9 - 162,3 mm Hg.

Figura 4 : Diagramas de caja de la presión arterial sistólica, diastólica y media por monitorización ambulatoria



Presión arterial por monitorización ambulatoria



**Tabla 7 : Presión arterial sistólica, diastólica, media y frecuencia cardiaca global (24 horas), diurna y nocturna por monitorización ambulatoria**

	N	Media	DE	IC 95%	Mínimo	Máximo
<b>PAS tot</b>	93	144,3	20,9	140 a 148,7	94,8	186,5
<b>PAD tot</b>	93	80,5	14,2	77,5 a 83,4	56,6	121,7
<b>PAM tot</b>	93	103,1	14,7	100,1 a 106,2	74,7	147
<b>FC tot</b>	93	75,9	15,3	72,8 a 79,1	49,5	123,9
<b>PAS diu</b>	93	145,1	20,8	140,8 a 149,4	94	181,4
<b>PAD diu</b>	93	81,2	14,2	78,3 a 84,2	56,1	121,5
<b>PAM diu</b>	93	103,9	14,5	100,9 a 106,9	74,2	142,3
<b>FC diu</b>	93	76,3	14,8	73,3 a 79,4	50,7	119,5
<b>PAS noc</b>	91	143	22,6	138,3 a 147,8	96,1	194,6
<b>PAD noc</b>	91	79,1	15,1	75,9 a 82,2	54,2	127,2
<b>PAM noc</b>	91	101,8	16,1	98,4 a 105,1	72,5	154,6
<b>FC noc</b>	91	75,3	17,4	71,7 a 78,9	46,4	131,2

PAS : Presión arterial sistólica ; PAD : Presión arterial diastólica ; PAM : Presión arterial media ; FC : Frecuencia cardiaca  
 tot : Periodo global (24 horas) ; diu : Periodo diurno (7-22) ; noc : Periodo nocturno (22-7)



Solo 14 pacientes (15,6%) presentaron un descenso fisiológico nocturno de la presión arterial media igual o mayor al 10% pudiendo ser considerados "dippers". Del resto que se pueden considerar "non-dippers", 41 casos (45,6%) presentaron un descenso nocturno de los valores de presión arterial media inferior al 10% y 35 casos (38,9%) presentaron valores de presión arterial media nocturna mayores que los diurnos. La ausencia de descenso fisiológico nocturno ("non-dippers") no se asoció con mortalidad ni con deterioro funcional a los siete y treinta días ni a los seis meses y tampoco se asoció a la edad, presencia de fibrilación auricular, historia de hipertensión, sexo, síndrome neurovascular, tipo de ictus, temperatura o empleo de tratamiento hipotensor. Sin embargo, todos los sujetos diabéticos fueron "non-dippers" ( $p < 0,05$ ).



**VI.2.11. Comparación entre las determinaciones de presión arterial por monitorización ambulatoria en los periodos diurno, nocturno y total y con las mediciones manuales en planta y en urgencias.**

La tabla 8 recoge los datos de la comparación mediante el t-test para datos apareados de los valores de presión arterial sistólica, diastólica y media determinados por monitorización ambulatoria en los periodos diurno, nocturno y global. La presión arterial media y la diastólica presentaron diferencias significativas en los tres periodos determinados, pero la sistólica solo resultó diferente entre el periodo global y el diurno. La diastólica diurna resultó un 3% superior a la nocturna, la media diurna un 2% superior a la nocturna y la sistólica diurna un 1,5% superior a la nocturna.

Se compararon mediante el procedimiento t-test para datos apareados las presiones arteriales en urgencias, planta con determinaciones casuales y planta con monitorización ambulatoria. Los tres métodos presentaron una correlación positiva intensa ( $p < 0,001$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la presión arterial sistólica y diastólica en planta con monitorización ambulatoria o con determinaciones casuales. Sí se apreciaron diferencias entre ambas presiones en urgencias con las determinaciones en planta por cualquiera de los dos métodos (casuales y monitorización) con significación estadística ( $p < 0,01$ ).



**Tabla 8 : t-test de datos apareados entre la presión arterial sistólica, diastólica y media por monitorización ambulatoria de los periodos global, diurno y nocturno**

	Diferencias entre pares					Signifi- cación
	Media 1	Media 2	Diferen- cia de medias	IC 95% diferencia de medias		
				Lim. inferior	Lim. superior	
Media PAD - Media PAD diurna	80,5	81,2	-0,7	-1,3	-0,3	,002
Media PAD - Media PAD nocturna	80,5	79,1	1,4	0,4	2,3	,005
Media PAD diurna - Media PAD nocturna	81,2	79,1	2,1	0,7	3,5	,003
Media PAM - Media PAM diurna	103,1	103,9	-0,8	-1,4	-0,2	,007
Media PAM - Media PAM nocturna	103,1	101,8	1,3	0,2	2,4	,018
Media PAM diurna - Media PAM nocturna	103,9	101,8	2,1	0,5	3,8	,012
Media PAS - Media PAS diurna	144,3	145,1	-0,8	-1,6	-0,1	,041
Media PAS - media PAS nocturna	144,3	143	1,3	-0,1	2,8	,073
Media PAS diurna - media PAS nocturna	145,1	143	2,1	-0,1	4,3	,058

PAS : Presión arterial sistólica ; PAD : Presión arterial diastólica ; PAM : Presión arterial media



#### **VI.2.12. Variabilidad de las determinaciones de presión arterial y frecuencia cardiaca por monitorización ambulatoria**

La variabilidad media de la muestra de las tres presiones arteriales y la frecuencia cardiaca totales, diurna y nocturna se recogen en la tabla 9. Las variabilidades se calcularon hallando la media de las diferentes desviaciones estándar de cada paciente.

Se compararon mediante el procedimiento t-test para datos apareados las variabilidades de la presión arterial sistólica, diastólica, media y la frecuencia cardiaca en el periodo global (24 horas), diurno y nocturno entre sí. La variabilidad resultó mayor en el periodo global que en el nocturno y mayor también en el periodo global que en el diurno para las tres presiones y la frecuencia cardiaca. Sólo la sistólica fue mayor con significación estadística en el periodo global que en el diurno. Los resultados de los t-test se presentan en la tabla 10.

La variabilidad de la presión arterial fue mayor en el periodo diurno que en el nocturno, un 12% la sistólica y un 9% la diastólica y media. La variabilidad de la frecuencia cardiaca también resultó un 16% mayor en el periodo diurno que en el nocturno, sugiriendo una mayor hiperactividad simpática en el periodo diurno.



**Tabla 9: Variabilidad de la presión arterial sistólica, diastólica, media y la frecuencia cardiaca en los periodos global, diurno y nocturno medidas por monitorización ambulatoria**

	N	Media	DE	IC 95%	Mínimo	Máximo
<b>PAS tot</b>	93	13,9	4,8	13 a 14,9	6,3	24,4
<b>PAD tot</b>	93	9,7	2,9	9,1 a 10,2	4,1	18,5
<b>PAM tot</b>	93	11,1	3,6	10,4 a 11,9	5	21,3
<b>FC tot</b>	93	9,4	5,9	8,2 a 10,6	2,7	31,8
<b>PAS diu</b>	93	13,5	4,8	12,5 a 14,5	6,2	25,7
<b>PAD diu</b>	93	9,4	2,8	8,8 a 10	4	18,1
<b>PAM diu</b>	93	10,9	3,5	10,1 a 11,6	4,7	21,6
<b>FC diu</b>	93	9,3	6,1	8 a 10,5	2,3	32,9
<b>PAS noc</b>	91	12,2	5,1	11,1 a 13,3	4,6	29,6
<b>PAD noc</b>	91	8,6	2,9	8 a 9,2	3,3	17,7
<b>PAM noc</b>	91	9,9	3,7	9,1 a 10,7	4,1	21
<b>FC noc</b>	91	7,8	5,6	6,6 a 8,9	0,7	29,5

PAS : Presión arterial sistólica ; PAD : Presión arterial diastólica ; PAM : Presión arterial media ; FC : Frecuencia cardiaca  
 tot : Periodo total (24 horas) ; diu : Periodo diurno (7-22) ; noc : Periodo nocturno (22-7)



**Tabla 10 : t-test para datos apareados entre la variabilidad de la presión arterial sistólica, diastólica, media y la frecuencia cardiaca por monitorización ambulatoria de los periodos global, diurno y nocturno.**

	Diferencias entre pares			% cambio	Significa ción
	Diferen cia de medias	IC 95% de la diferencia de medias			
		Lim. Inf.	Lim. Sup.		
Variabilidad FC global - Variabilidad FC diurna	0,11	-0,13	0,36	1	,352
Variabilidad FC global - Variabilidad FC nocturna	1,48	0,91	2,06	17	,000
Variabilidad FC diurna - Variabilidad FC nocturna	1,37	0,64	2,10	16	,000
Variabilidad PAD global - Variabilidad PAD diurna	0,25	-0,01	0,52	3	,062
Variabilidad PAD global - Variabilidad PAD nocturna	1,06	0,64	1,48	11	,000
Variabilidad PAD diurna - Variabilidad PAD nocturna	0,80	0,22	1,38	9	,007
Variabilidad PAM global - Variabilidad PAM diurna	0,28	-0,03	0,58	2	,072
Variabilidad PAM global - Variabilidad PAM nocturna	1,23	0,74	1,71	11	,000
Variabilidad PAM diurna - Variabilidad PAM nocturna	0,94	0,28	1,61	9	,006
Variabilidad PAS global - Variabilidad PAS diurna	0,46	0,05	0,87	3	,029
Variabilidad PAS global - Variabilidad PAS nocturna	1,69	1,05	2,33	12	,000
Variabilidad PAS diurna - Variabilidad PAS nocturna	1,22	0,34	2,10	12	,007

PAS : Presión arterial sistólica ; PAD : Presión arterial diastólica ; PAM : Presión arterial media ; FC : Frecuencia cardiaca



### VI.3. Análisis bivariante

#### VI.3.1. Presión arterial en hipertensos y normotensos

La tabla 11 recoge las determinaciones de presión arterial sistólica, diastólica, media y frecuencia cardiaca recogidas con monitorización ambulatoria, la presión arterial sistólica y diastólica en planta cada ocho horas y en urgencias en pacientes con hipertensión arterial previa y en normotensos. Se aprecia que la sistólica y la media por monitorización ambulatoria fue mayor en los hipertensos que en los normotensos. La sistólica y diastólica en planta también fue mayor en los hipertensos. No hubo diferencias en la presión arterial diastólica por monitorización ambulatoria ni en la sistólica ni diastólica en urgencias entre los hipertensos y normotensos.



**Tabla 11: Presión arterial sistólica, diastólica, media y frecuencia cardiaca por monitorización ambulatoria, presión arterial sistólica y diastólica en urgencias y en planta en pacientes hipertensos y normotensos**

hipertensión previa		N	Media	significa ción	Diferencia medias (IC 95%)
Media PAS (MAPA)	No	42	138,1	<0,01	11,3 (2,9 a 19,7)
	Si	51	149,4	<0,01	
Media PAD (MAPA)	No	42	78	NS	4,5
	Si	51	82,5	NS	
Media PAM (MAPA)	No	42	99,5	<0,05	6,6 (0,6 a 12,5)
	Si	51	106,1	<0,05	
Media frecuencia cardiaca (MAPA)	No	42	77,4	NS	2,7
	Si	51	74,7	NS	
PAS casual en urgencias	No	41	153,1	NS	4,3
	Si	50	157,4	NS	
PAD casual en urgencias	No	41	87	NS	1,1
	Si	50	88,1	NS	
PAS casual en planta (24 horas)	No	42	137,8	<0,05	8 (2,6 a 13,4)
	Si	51	145,8	<0,05	
PAD casual en planta (24 horas)	No	42	77,3	<0,05	3,8 (0,1 a 7,5)
	Si	51	81,1	<0,05	

PAS : Presión arterial sistólica ; PAD : Presión arterial diastólica ; PAM : Presión arterial media ;  
MAPA : Monitorización ambulatoria de la presión arterial



### VI.3.2. Valores de presión arterial según síndrome neurovascular

La tabla 12 recoge las determinaciones de presión arterial en pacientes con síndrome neurovascular tipo infarto completo de la circulación anterior frente al resto de síndromes. La presión arterial diastólica y media y la frecuencia cardíaca por monitorización ambulatoria fueron mayores en pacientes con dicho síndrome. La presión arterial diastólica en planta y en urgencias también resultaron mayores en este grupo.

**Tabla 12: Cifras de presión arterial según el síndrome neurovascular al ingreso**

	Síndrome neurovascular	N	Media	Significación	Diferencia medias (IC 95%)
Media PAS (MAPA)	IPCA,IL,ICP	60	141,2	NS	8,7
	ICCA	33	149,9	NS	
Media PAD (MAPA)	IPCA,IL,ICP	60	78	<0,05	6,9 (0,9 a 12,))
	ICCA	33	84,8	<0,05	
Media PAM (MAPA)	IPCA,IL,ICP	60	100,2	<0,01	8,3 (2,2 a 14,4)
	ICCA	33	108,5	<0,01	
Media FC (MAPA)	IPCA,IL,ICP	60	72,3	<0,01	10,3 (4 a 16,6)
	ICCA	33	82,6	<0,01	
PAS casual en urgencias	IPCA,IL,ICP	59	153,3	NS	6,1
	ICCA	32	159,4	NS	
PAD casual en urgencias	IPCA,IL,ICP	59	85,2	<0,05	6,8 (0,4 a 13,2)
	ICCA	32	92	<0,05	
PAS casual en planta (24 h)	IPCA,IL,ICP	60	140,9	NS	3,6
	ICCA	33	144,5	NS	
PAD casual en planta (24 h)	IPCA,IL,ICP	60	77,9	<0,05	4,2 (0,4 a 8,1)
	ICCA	33	82,1	<0,05	

PAS : Presión arterial sistólica ; PAD : Presión arterial diastólica ; PAM : Presión arterial media ; FC : Frecuencia cardíaca ; MAPA : Monitorización ambulatoria de la presión arterial ; ICCA : Infarto completo de la circulación anterior ; IPCA : Infarto parcial de la circulación anterior ; IL : Infarto lacunar ; ICP : Infarto de la circulación posterior



### **VI.3.3. Relación entre los valores de presión arterial y frecuencia cardiaca con el resto de variables cualitativas**

La media de la presión arterial diastólica por monitorización ambulatoria fue mayor en hombres que en mujeres (83,6 mm Hg y 75,9 mm Hg respectivamente ; diferencia 7,7 mm Hg ; IC 95% de la diferencia 1,9 a 13,4 ;  $p < 0,05$ ). La presión arterial media y diastólica y la frecuencia cardiaca por monitorización ambulatoria así como las presiones arteriales en planta y urgencias fueron iguales en hombres y mujeres. Las distintas presiones arteriales resultaron iguales en diabéticos y no diabéticos, así como en pacientes con o sin hábito enólico o tabáquico.

La frecuencia cardiaca fue 13,2 latidos/minuto mayor (IC 95% 5,9 a 20,6 ;  $p < 0,01$ ) en los pacientes con fibrilación auricular en el ingreso (86,2 latidos/minuto) que en aquellos en ritmo sinusal (73 latidos/minuto). Sin embargo, no se hallaron diferencias en las distintas presiones arteriales por los tres métodos en pacientes con o sin fibrilación auricular.

En la tabla 13 se presentan las determinaciones de presión arterial por los tres métodos en pacientes con ictus isquémico y hemorrágico. La sistólica, diastólica y media por monitorización ambulatoria fueron mayores en los ictus hemorrágicos, y la sistólica y diastólica en planta así como la diastólica en urgencias también. No se hallaron diferencias en la sistólica en urgencias y en la frecuencia cardiaca de los pacientes con ictus isquémico y hemorrágico.





Tabla 13: Cifras de presión arterial en el ictus isquémico y hemorrágico

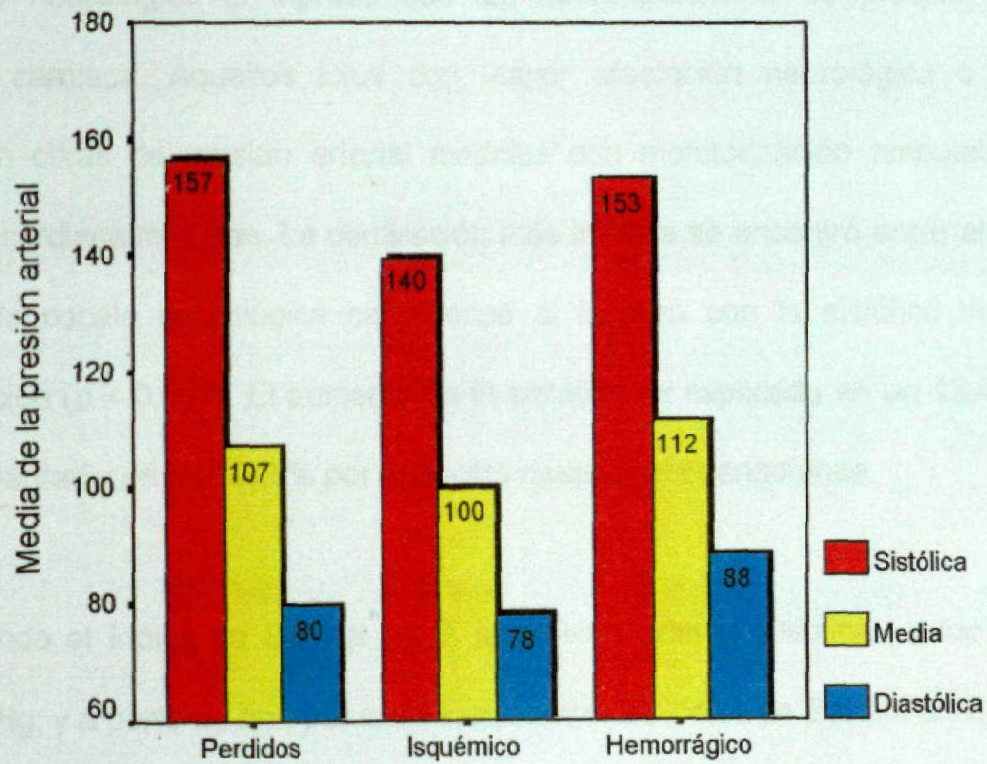
	TAC craneal	N	Media	Significación	Diferencia medias (IC 95%)
Media PAS (MAPA)	Isquémico	63	139,6	<0,05	13,6 (3,1 a 24,1)
	Hemorrágico	20	153,2		
Media PAD (MAPA)	Isquémico	63	78	<0,01	10,4 (3,5 a 17,4)
	Hemorrágico	20	88,5		
Media PAM (MAPA)	Isquémico	63	99,8	<0,01	11,9 (4,8 a 19,1)
	Hemorrágico	20	111,7		
Media frecuencia cardíaca (MAPA)	Isquémico	63	75,1	NS	2,3
	Hemorrágico	20	77,4		
PAS casual en urgencias	Isquémico	62	152,2	NS	10,2
	Hemorrágico	20	162,4		
PAD casual en urgencias	Isquémico	62	85	<0,05	9,7 (2,1 a 17,2)
	Hemorrágico	20	94,7		
PAS casual en planta (24 horas)	Isquémico	63	139,6	<0,05	9,1 (2,2 a 16)
	Hemorrágico	20	148,7		
PAD casual en planta (24 horas)	Isquémico	63	78	<0,001	8 (3,8 a 12,2)
	Hemorrágico	20	86		

PAS : Presión arterial sistólica ; PAD : Presión arterial diastólica ; PAM : Presión arterial media ;  
 MAPA : Monitorización ambulatoria de la presión arterial ; TAC : Tomografía axial computerizada.

En la figura 5 se representan los valores medios de presión arterial sistólica, diastólica y media según tipo de ictus isquémico o hemorrágico y en los casos en los que no se realizó tomografía computerizada cerebral.



**Figura 5 : Valores de presión arterial sistólica, diastólica y media según tipo de ictus**



Tipo de ictus según tomografía computerizada cerebral



#### **VI.3.4. Relación entre el deterioro funcional y neurológico al ingreso con las determinaciones de presión arterial y frecuencia cardiaca**

En la tabla 14 se presentan los datos de las correlaciones entre el deterioro funcional y neurológico al ingreso con las determinaciones de presión arterial y frecuencia cardiaca. Aquellos ictus con mayor afectación neurológica o funcional presentaron cifras de presión arterial medidas con monitorización ambulatoria y de frecuencia cardiaca mayores. La correlación más intensa se encontró entre el índice de Barthel y la escala neurológica canadiense al ingreso con la sistólica medida por monitorización ( $p < 0,001$ ). El aumento de la sistólica es explicado en un 13,4 % por el índice de Barthel y en un 12,8 % por la escala neurológica canadiense.

Cuando el índice de Barthel es 0, la presión arterial sistólica como media es 151,8 mm Hg, y a partir de ahí, por cada incremento del índice de Barthel en 5 puntos, la presión desciende 1,15 mm Hg. Cuando la escala neurológica canadiense vale 0 la presión arterial sistólica como media es 159,7 mm Hg y por cada incremento de 1 punto en la escala la presión decrece en 2,5 mm Hg.



**Tabla 14: Relación entre las puntuaciones en el índice de Barthel y la escala neurológica canadiense al ingreso con las diferentes mediciones de presión arterial y frecuencia cardiaca**

	<i>r</i>	<i>r</i> <sup>2</sup>	<i>p</i>	A	B	IC 95% (B)
IB ing / PAM (MAPA)	-0.342	0.117	<0.01	108.1	-0.15	-0.24 a -0.06
IB ing / PAD (MAPA)	-0.249	0.062	<0.05	83.9	-0.11	-0.20 a -0.02
IB ing / PAS (MAPA)	-0.365	0.134	<0.001	151.8	-0.23	-0.36 a -0.11
IB ing / PAD planta	-0.212	0.045	<0.05	81.3	-0.06	-0.23 a -0.04
IB ing / FC (MAPA)	-0.287	0.083	<0.01	80.2	-0.13	-0.23 a -0.04
ENC ing / PAS (MAPA)	-0.357	0.128	<0.001	159.7	-2.45	-3.78 a -1.12
ENC ing / PAD (MAPA)	-0.296	0.088	<0.01	89.1	-1.38	-2.31 a -0.45
ENC ing / PAM (MAPA)	-0.366	0.134	<0.001	114.2	-1.76	-2.70 a -0.83
ENC ing / FC (MAPA)	-0.282	0.079	<0.01	84.8	-1.41	-2.42 a -0.41
ENC ing / PAD planta	-0.221	0.049	<0.05	83.5	-0.66	-1.26 a -0.05
ENC ing / PAD urgencias	-0.225	0.051	<0.05	94.7	-1.11	-2.12 a -0.10
IR ing / PAS (MAPA)	0.339	0.115	<0.01	124.9	5.09	2.15 a 8.04
IR ing / PAM (MAPA)	0.315	0.099	<0.01	90.5	3.33	1.24 a 5.42
IR ing / PAD (MAPA)	0.229	0.053	<0.05	71.5	2.34	0.27 a 4.41
IR ing / FC (MAPA)	0.227	0.052	<0.05	66.4	2.5	0.27 a 4.73

*r* = coeficiente de correlación de Pearson; *r*<sup>2</sup> = coeficiente de determinación; *p* = grado de significación; A = coeficiente de la recta de regresión lineal (valor de la variable dependiente cuando la independiente vale 0); B = pendiente de la recta de regresión (medida del cambio de la variable dependiente por unidad de la independiente); IC 95% (B) = intervalo de confianza del 95% de la pendiente de la recta de regresión.; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; PAM: Presión arterial media; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial; IR: Índice de Rankin; IB: Índice de Barthel; ENC: Escala neurológica canadiense



### VI.3.5. Relación entre la edad, las determinaciones de presión arterial y la frecuencia cardiaca con las puntuaciones en las escalas al ingreso

La edad se correlacionó positivamente con el índice de Rankin al ingreso y negativamente con el índice de Barthel y la escala neurológica canadiense al ingreso y también negativamente con la presión arterial diastólica medida con monitorización ambulatoria. No se correlacionó con la sistólica ni con la diastólica ni la frecuencia cardiaca por monitorización ambulatoria ni así mismo con la presión sistólica o diastólica en urgencias y en planta. Los valores de la correlación así como la pendiente de la recta de regresión con su intervalo de confianza aparecen en la tabla 15.

**Tabla 15: Relaciones significativas entre la edad y el índice de Barthel, escala neurológica canadiense e índice de Rankin al ingreso, así como con las diferentes determinaciones de presión arterial.**

	<i>r</i>	<i>r</i> <sup>2</sup>	<i>p</i>	<i>B</i>	IC 95% ( <i>B</i> )
<b>Edad / IB ingreso</b>	-0.363	0.132	<0.001	-1.23	-1.88 a -0.57
<b>Edad / ENC ingreso</b>	-0.212	0.045	<0.05	-0.06	-0.130 a -0.003
<b>Edad / IR ingreso</b>	0.312	0.097	<0.01	0.04	0.02 a 0.07
<b>Edad / PAD (MAPA)</b>	-0.234	0.055	<0.05	-0.34	-0.64 a -0.05

*r* = coeficiente de correlación de Pearson; *r*<sup>2</sup> = coeficiente de determinación; *p* = grado de significación; *B* = pendiente de la recta de regresión; IC 95% (*B*) = intervalo de confianza del 95% de la pendiente de la recta de regresión; PAD : Presión arterial diastólica ; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial ; IR : Índice de Rankin ; IB : Índice de Barthel ; ENC : Escala neurológica canadiense



### VI.3.6. Relación entre temperatura y puntuaciones en las escalas al ingreso

La temperatura presentó una correlación significativa positiva con el deterioro funcional y neurológico, así como con la frecuencia cardíaca medida por monitorización ambulatoria. Los resultados se presentan en la tabla 16.

**Tabla 16: Relación entre el índice de Barthel, escala neurológica canadiense, índice de Rankin al ingreso y la frecuencia cardíaca en las primeras 24 horas con la temperatura máxima en las primeras 24 horas**

	$r$	$r^2$	$p$	A	B	IC 95% (B)
IB ing / Temperatura	-0.283	0.080	<0.01	37.2	-0.005	-0.009 a -0.002
ENC ing / Temperatura	-0.274	0.075	<0.01	37.4	-0.05	-0.09 a -0.01
IR ing / Temperatura	0.288	0.083	<0.01	36.6	0.13	0.04 a 0.21
FC / temperatura	0.296	0.088	<0.01	-	-	-

$r$  = coeficiente de correlación de Pearson;  $r^2$  = coeficiente de determinación;  $p$  = grado de significación; A : constante de la recta de regresión ; B = pendiente de la recta de regresión; IC 95% (B) = intervalo de confianza del 95% de la pendiente de la recta de regresión;

FC : Frecuencia cardíaca; IR : Índice de Rankin ; IB : Índice de Barthel ; ENC : Escala neurológica canadiense



### **VI.3.7. Relación entre antecedentes personales, datos de filiación, fibrilación auricular, hipertrofia ventricular izquierda, tratamiento postictus, síndrome neurovascular y tipo de ictus con mortalidad**

No se encontró relación significativa entre el hábito enólico o tabáquico, la existencia de cardiopatía isquémica previa, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, claudicación intermitente, diabetes mellitus o dislipemia con la mortalidad a los siete y treinta días ni a los seis meses. Tampoco se encontró relación entre el sexo, fibrilación auricular al ingreso o criterios de hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográficos con la mortalidad.

El tratamiento postictus con antiagregantes, heparina de bajo peso molecular o nimodipino tampoco se relacionó con mortalidad a los siete y treinta días ni a los seis meses. Sin embargo, los pacientes con el síndrome neurovascular infarto completo de la circulación anterior presentaron mayor mortalidad a los siete y treinta días que aquellos con cualquiera de los otros tres síndromes (infarto parcial de la circulación anterior, lacunar y de la circulación posterior) ( $p < 0,01$ ).

Los pacientes con ictus hemorrágico presentaron mayor mortalidad a los treinta días ( $p < 0,05$ ) que los isquémicos, no siendo significativa la relación con la mortalidad a los siete días ni a los seis meses. La mortalidad a los siete días fue del 6,3% para los infartos cerebrales y 15% en las hemorragias intracerebrales mientras que a los treinta días fue 14,3% para los infartos y 35% para las hemorragias y a los seis meses 23,8% para los infartos y 35% para las hemorragias.



### **VI.3.8. Relación entre las variables independientes cualitativas con el índice de Rankin a los siete días, treinta días y a los seis meses**

Posteriormente se relacionaron las variables independientes categóricas con la variable respuesta índice de Rankin a los siete días, treinta días y a los seis meses. Este se codificó en tres grupos (0-1 : incapacidad nula o muy leve ; 2-3 : leve a moderada ; 4-5 : severa).

Los pacientes con infarto completo de la circulación anterior como síndrome neurovascular presentaron mayor incapacidad al séptimo y trigésimo día medida con el índice de Rankin que el resto de síndromes como conjunto ( $p < 0,001$ ). Dicha asociación fue lineal. El 88% de los infartos completos de la circulación anterior presentaron incapacidad severa, un 12% leve-moderada y un 0% nula a los siete días frente al 36,8%, 29,8% y 33,3% que presentaron en dichas categorías los pacientes con otro síndrome neurovascular ( $p < 0,001$ ).

El 73,7% de los infartos completos de la circulación anterior presentaron incapacidad severa a los treinta días, el 26,3% leve-moderada y el 0 % nula frente al 24,5%, 34,7% y 40,8% respectivamente en el grupo del resto de síndromes ( $p < 0,001$ ). Los pacientes con este síndrome presentaron con mayor frecuencia una incapacidad moderada-severa a los seis meses medida con el índice de Rankin que aquellos con cualquier otro (81,3 % frente a 42 % con índice entre 2 y 5 ;  $p < 0,01$ ).



Los pacientes con ictus hemorrágico por tomografía computerizada cerebral presentaron con mayor frecuencia una incapacidad al séptimo día moderada-severa que los pacientes con ictus isquémico ( $p < 0,05$ ). No se detectaron diferencias significativas en el índice de Rankin al sexto mes entre los ictus isquémicos y los hemorrágicos.

Los enfermos que recibieron tratamiento antiagregante presentaron con mayor frecuencia una incapacidad nula o muy leve al séptimo día comparada con los que no lo recibieron ( $p < 0,05$ ). Dicha asociación no se detectó ni a los 30 días ni a los seis meses.

No se halló ninguna relación entre el hábito enólico o tabáquico, la historia de hipertensión arterial, claudicación intermitente, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o dislipemia con la incapacidad a los siete y treinta días y seis meses medida con el índice de Rankin. Tampoco se halló relación entre la fibrilación auricular ni los criterios de hipertrofia ventricular al ingreso ni el sexo con dicha incapacidad. El tratamiento con hipotensores, nimodipino o heparina de bajo peso molecular no se relacionó con el índice de Rankin a los siete días, treinta días ni con el de los seis meses.



### **VI.3.9. Relación entre la edad, valores de presión arterial y frecuencia cardíaca, puntuaciones en las escalas al ingreso, glucemia, fibrinógeno y temperatura con la mortalidad**

Se analizó la relación entre las distintas variables cuantitativas y la mortalidad al séptimo día. Para ello se realizaron *t*-test entre la edad, medias de la presión arterial sistólica, diastólica y media por monitorización ambulatoria, frecuencia cardíaca media, presión arterial sistólica y diastólica en urgencias y en planta (media de las determinaciones cada ocho horas), índice de Barthel y escala neurológica canadiense al ingreso, glucemia y fibrinógeno en urgencias y temperatura durante las primeras 24 horas y la mortalidad. Los resultados del *t*-test se reflejan en la tabla 17. La significación se consideró significativa con  $p < 0,05$ .

Los pacientes que fallecieron al séptimo día presentaron cifras de presión arterial sistólica por monitorización ambulatoria que como media fueron 12,9 mm Hg superiores a las de los que no fallecieron (IC 95% 3,8 a 21,9;  $p < 0,05$ ). Los que fallecieron al séptimo día presentaron cifras de presión arterial media por monitorización ambulatoria que como media fueron 10,5 mm Hg superiores a los que no fallecieron (IC 95% 1,3 a 19,7;  $p < 0,05$ ). Los enfermos que fallecieron al séptimo día presentaron un índice de Barthel al ingreso que como media fue 23,7 puntos inferior al de los que no fallecieron (IC 95% 8,2 a 39,2;  $p < 0,01$ ) y una puntuación en la escala neurológica canadiense que como media fue 2,8 puntos inferior a la de los que no fallecieron (IC 95% 0,9 a 4,7;  $p < 0,01$ ).



**Tabla 17: Relación entre las variables independientes cuantitativas y la variable respuesta mortalidad al séptimo día**

	Mortalidad	N	Media	DE	p
EDAD	No	82	71,1	9,5	NS
	Si	11	75,0	11,8	
Media PAS (MAPA)	No	82	142,8	21,5	< 0,05
	Si	11	155,7	12,0	
Media PAD (MAPA)	No	82	79,5	13,4	NS
	Si	11	87,9	18,5	
Media PAM (MAPA)	No	82	101,9	14,4	< 0,05
	Si	11	112,4	14,5	
PAS casual en urgencias	No	80	155,9	22,6	NS
	Si	11	152,3	31,7	
PAD casual en urgencias	No	80	86,9	14,1	NS
	Si	11	92,7	20,4	
PAS casual en planta (24 horas)	No	82	141,4	13,7	NS
	Si	11	148,0	12,4	
PAD casual en planta (24 horas)	No	82	79,1	8,8	NS
	Si	11	81,5	11,2	
Media frecuencia cardiaca (MAPA)	No	82	74,3	13,6	NS
	Si	11	88,2	21,8	
I. Barthel al ingreso	No	82	35,1	33,3	< 0,01
	Si	11	11,4	21,2	
ENC ingreso	No	82	6,6	2,9	< 0,01
	Si	11	3,8	3,2	
Fibrinógeno al ingreso	No	75	277,3	79,2	NS
	Si	10	306,6	76,0	
Glucemia al ingreso	No	82	158,9	86,5	NS
	Si	11	149,8	43,6	
Temperatura	No	81	37,0	,5	NS
	Si	11	37,5	,8	

PAS : Presión arterial sistólica ; PAD : Presión arterial diastólica ; PAM : Presión arterial media ; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial



Posteriormente se relacionaron las variables cuantitativas con la mortalidad a los 30 días. Los resultados se recogen en la tabla 18.

**Tabla 18: Relación entre las variables independientes cuantitativas y la variable respuesta mortalidad a los treinta días**

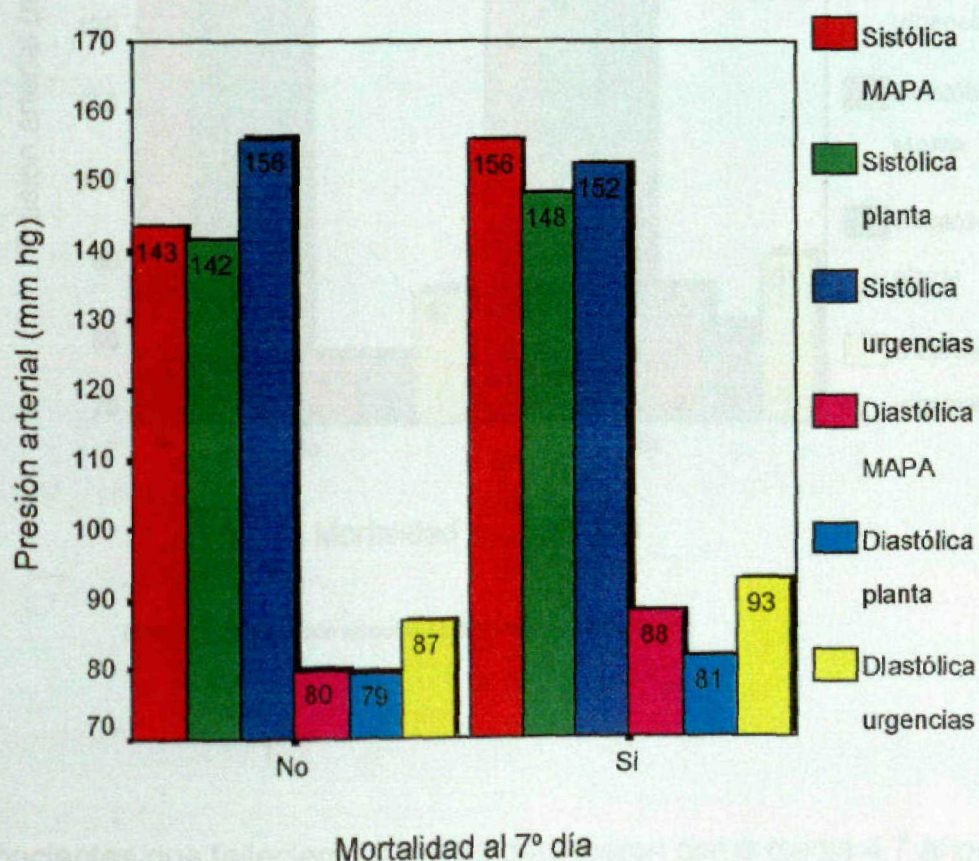
	Mortalidad	N	Media	DE	p
EDAD	No	72	70,5	9,6	< 0,05
	Si	21	75,2	9,5	
Media PAS (MAPA)	No	72	142,3	20,5	NS
	Si	21	151,4	22,6	
Media PAD (MAPA)	No	72	78,8	13,5	< 0,05
	Si	21	86	15,6	
Media PAM (MAPA)	No	72	101,3	13,9	< 0,05
	Si	21	109,4	16	
PAS casual en urgencias	No	71	155,8	22,6	NS
	Si	20	154,2	27,9	
PAD casual en urgencias	No	71	86,8	14,6	NS
	Si	20	91,1	16,3	
PAS casual en planta (24 horas)	No	72	141	13,5	NS
	Si	21	146,2	13,7	
PAD casual en planta (24 horas)	No	72	78,6	8,8	NS
	Si	21	82	9,5	
Media frecuencia cardíaca (MAPA)	No	72	72,4	11,8	< 0,01
	Si	21	88,2	19,6	
I. Barthel al ingreso	No	72	38,3	33,8	< 0,001
	Si	21	11,4	18,6	
ENC ingreso	No	72	6,9	2,8	< 0,001
	Si	21	4,1	2,9	
Fibrinógeno al ingreso	No	68	281,4	81,5	NS
	Si	17	278,3	70	
Glucemia al ingreso	No	72	158,6	89,2	NS
	Si	21	155,2	55,4	
Temperatura	No	71	36,9	0,5	< 0,01
	Si	21	37,4	0,7	

PAS : Presión arterial sistólica ; PAD : Presión arterial diastólica ; PAM : Presión arterial media ; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial



Las figuras 6 y 7 representan gráficamente los valores de presión arterial por monitorización ambulatoria, en urgencias y en planta cada ocho horas según la mortalidad a los siete y treinta días.

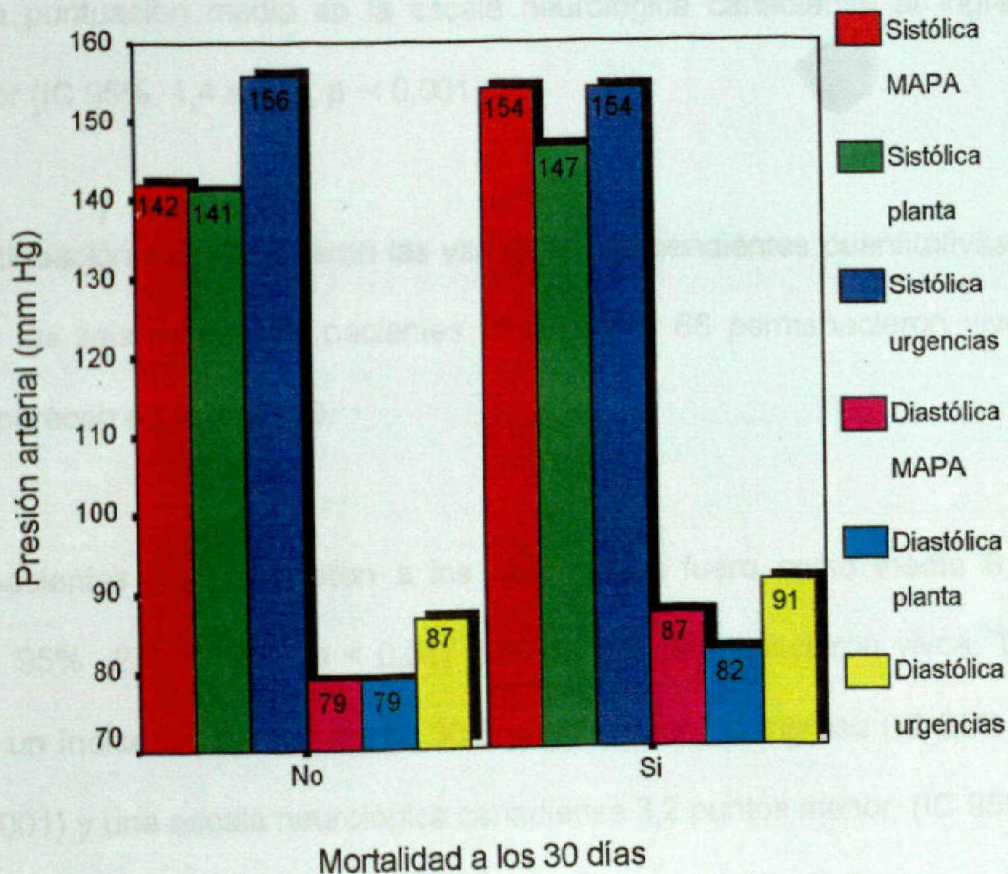
**Figura 6 : Presión arterial sistólica y diastólica por monitorización ambulatoria, en planta cada ocho horas y en urgencias según mortalidad a los siete días**



MAPA : Monitorización ambulatoria de la presión arterial



**Figura 7 : Presión arterial sistólica y diastólica por monitorización ambulatoria, en planta cada ocho horas y en urgencias según mortalidad a los treinta días**



MAPA : Monitorización ambulatoria de la presión arterial

Los pacientes que fallecieron a los 30 días fueron como media 4,7 años mayores (IC 95% 0,03 a 9,5;  $p < 0,05$ ) que los que no fallecieron. La presión arterial diastólica y media medidas con monitorización ambulatoria fueron como media 7,2 mm Hg (IC 95% 0,2 a 14;  $p < 0,05$ ) y 8,1 mm Hg (IC 95% 1 a 15,2 ;  $p < 0,05$ ) más elevadas respectivamente en los pacientes que fallecieron a los 30 días. La frecuencia cardiaca



media fue también mayor en este último grupo 15,8 latidos/minuto (IC 95% 6,6 a 25,1 ;  $p < 0,01$ ). La temperatura máxima media en las primeras 24 horas fue 0,5 grados centígrados mayor en los pacientes que fallecieron a los 30 días (IC 95% 0,2 a 0,8 ;  $p < 0,01$ ). Por último, los pacientes que fallecieron a los 30 días presentaron un índice de Barthel medio al ingreso 26,9 puntos inferior al de los vivos (IC 95% 15,5 a 38,3 ;  $p < 0,001$ ) y una puntuación media en la escala neurológica canadiense al ingreso 2,8 puntos inferior (IC 95% 1,4 a 4,2 ;  $p < 0,001$ ).

A continuación se relacionaron las variables independientes cuantitativas con la mortalidad a los seis meses. 27 pacientes fallecieron y 66 permanecieron vivos. Los resultados aparecen en la tabla 19.

Los pacientes que fallecieron a los seis meses fueron como media 6,5 años mayores (IC 95% 2,2 a 10,7 ;  $p < 0,01$ ) que los que permanecieron vivos. También presentaron un índice de Barthel medio 30,3 puntos menor al ingreso (IC 95% 19,7 a 40,9 ;  $p < 0,001$ ) y una escala neurológica canadiense 3,2 puntos menor (IC 95% 1,9 a 4,4 ;  $p < 0,001$ ). La temperatura durante las primeras 24 horas fue como media 0,5 grados mayor en los pacientes que fallecieron a los seis meses (IC 95% 0,2 a 0,7 ;  $p < 0,001$ ) y la frecuencia cardíaca fue 12,7 latidos/minuto (IC 95% 6,3 a 19,2 ;  $p < 0,01$ ). La presión arterial media por monitorización ambulatoria fue 6,9 mm Hg mayor en los que fallecieron a los seis meses (IC 95% 0,3 a 13,5 ;  $p < 0,05$ ).



**Tabla 19: Relación entre las variables independientes cuantitativas y la variable de resultado muerte a los seis meses**

	Mortalidad	N	Media	DE	p
EDAD	No	66	69,7	9,1	< 0,01
	Si	27	76,1	9,9	
Media PAS (MAPA)	No	66	141,7	20,1	NS
	Si	27	150,7	22,1	
Media PAD (MAPA)	No	66	79,0	13,8	NS
	Si	27	84,0	14,8	
Media PAM (MAPA)	No	66	101,1	14,2	< 0,05
	Si	27	108,0	15,1	
PAS casual en urgencias	No	65	156,8	22,0	NS
	Si	26	152,0	27,6	
PAD casual en urgencias	No	65	87,2	14,6	NS
	Si	26	88,6	16,3	
PAS casual en planta (24 horas)	No	66	140,9	13,0	NS
	Si	27	145,4	14,8	
PAD casual en planta (24 horas)	No	66	78,6	8,8	NS
	Si	27	81,3	9,5	
Media frecuencia cardiaca (MAPA)	No	66	72,2	11,9	< 0,01
	Si	27	85,0	18,8	
I. Barthel al ingreso	No	66	41,1	33,9	< 0,001
	Si	27	10,7	17,4	
ENC ingreso	No	66	7,2	2,7	< 0,001
	Si	27	4,0	2,7	
Fibrinógeno al ingreso	No	63	279,8	82,6	NS
	Si	22	283,5	69,2	
Glucemia al ingreso	No	66	159,0	89,7	NS
	Si	27	154,9	62,9	
Temperatura	No	65	36,9	,5	< 0,001
	Si	27	37,4	,7	

PAS : Presión arterial sistólica ; PAD : Presión arterial diastólica ; PAM : Presión arterial media ; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial

Se evaluó la mortalidad a los siete y treinta días y a los seis meses en los grupos definidos por los cuartiles de la presión arterial media, presentándose los resultados en



la tabla 20. La mortalidad presentó en los tres tiempos una asociación lineal positiva mediante la prueba de Mantel-Haenzel con los cuartiles de dicha presión ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 20 : Datos de mortalidad a los siete y treinta días y a los seis meses según los cuartiles de presión arterial media**

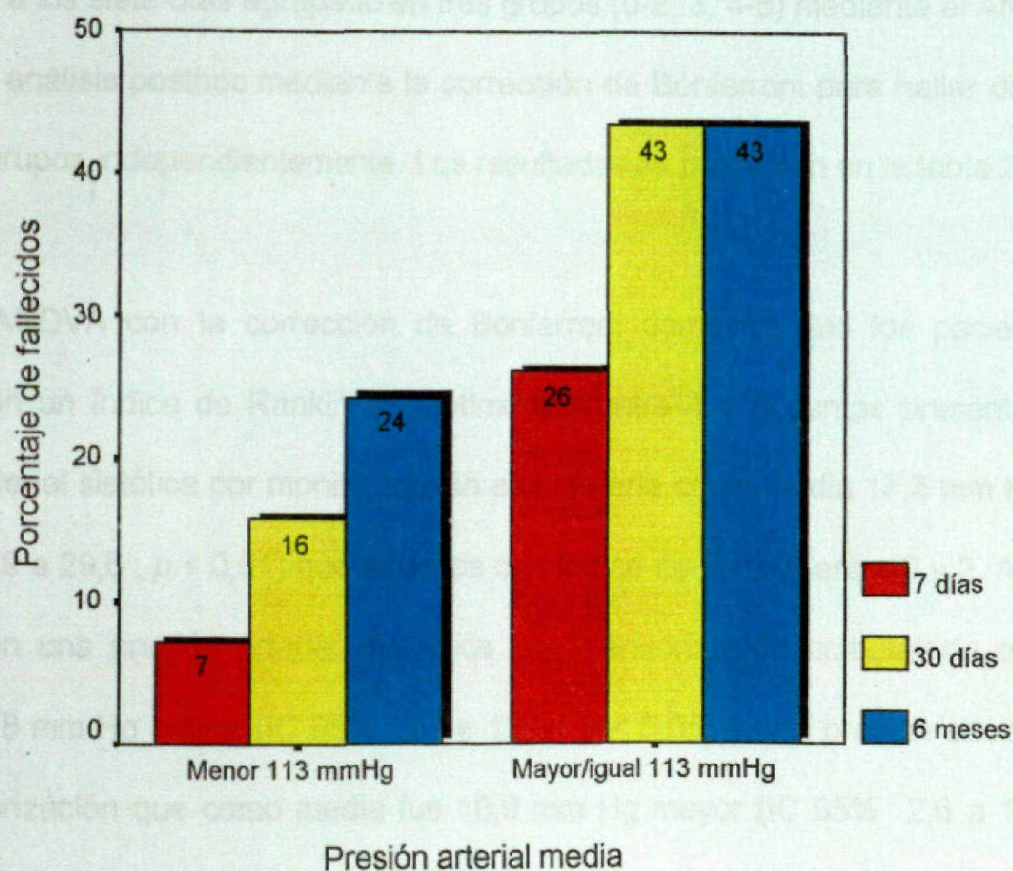
	mortalidad 7 <sup>o</sup> día :N (%)	mortalidad 30 días : N (%)	mortalidad 6 meses : N (%)
<b>Primer cuarto PAM</b>	0 (0)	2 (8,7)	4 (17,4)
<b>Segundo cuarto PAM</b>	4 (17,4)	5 (21,7)	5 (21,7)
<b>Tercer cuarto PAM</b>	1 (4,2)	4 (16,7)	8 (33,3)
<b>Cuarto cuarto PAM</b>	6 (26,1)	10 (43,5)	10 (43,5)

PAM : Presión arterial media

Para completar el estudio de la relación entre los datos del monitor de presión arterial con la mortalidad a los siete y treinta días y a los seis meses, se compararon mediante la prueba de "chi" cuadrado la mortalidad en dichas fechas con los valores a la derecha del tercer cuartil de la presión arterial sistólica, diastólica, media y la frecuencia cardiaca. De esta manera, se evaluó si cifras más elevadas de estas determinaciones se asocian a mayor mortalidad. Así, los pacientes con presión arterial media mayor o igual a 113 mm Hg presentaron mayor mortalidad al séptimo día que aquellos con cifras menores (26,1 % frente a 7,1% ;  $p < 0,05$ ) y también mayor mortalidad a los 30 días y a los seis meses (43,5 % frente a 15,7% ,  $p < 0,01$  y 43,5% frente a 24,3%,  $p = 0,07$  respectivamente). Estos datos se representan en la figura 8.



**Figura 8 : Porcentaje de mortalidad a los siete días, treinta días y seis meses en sujetos con presión arterial media por monitorización ambulatoria igual o mayor a 113 mm Hg**



La mortalidad fue mayor a los 30 días y a los seis meses en sujetos con frecuencia cardíaca superior o igual a 82,4 latidos por minuto (43,5% frente a 15,7%,  $p < 0,01$  y 52,2% frente a 21,4%,  $p < 0,01$  respectivamente). No se encontraron diferencias con significación estadística en la mortalidad a los siete y 30 días y a los seis meses entre los casos con presión arterial diastólica o sistólica por encima del tercer cuartil. Tampoco se encontró relación entre la mortalidad a los siete días y la frecuencia cardíaca por encima del tercer cuartil.



### **VI.3.10. Relación entre las variables independientes cuantitativas con el índice de Rankin a los siete días, treinta días y a los seis meses**

Se relacionaron las diferentes variables independientes cuantitativas con el índice de Rankin a los siete días agrupado en tres grupos (0-2, 3, 4-5) mediante el ANOVA. Se realizó un análisis posthoc mediante la corrección de Bonferroni para hallar diferencias entre los grupos independientemente. Los resultados se presentan en la tabla 21.

El ANOVA con la corrección de Bonferroni demostró que los pacientes que presentaron un índice de Rankin al séptimo día entre 4 y 5 puntos presentaron una presión arterial sistólica por monitorización ambulatoria como media 17,3 mm Hg mayor (IC 95% 4,9 a 29,6 ;  $p < 0,01$ ) que aquellos con índice de Rankin entre 0 y 2. Así mismo presentaron una presión arterial diastólica por monitorización ambulatoria que como media fue 8 mm Hg mayor (IC 95% 0,2 a 15,9 ;  $p < 0,05$ ) y una presión arterial media por monitorización que como media fue 10,9 mm Hg mayor (IC 95% 2,6 a 19,2 ;  $p < 0,01$ ) en el grupo con índice de Rankin entre 4 y 5. La presión arterial diastólica en planta por determinaciones casuales cada ocho horas fue como media 5 mm Hg superior en el grupo con índice de Rankin al séptimo día igual a 3 respecto al grupo entre 4 y 5 (IC 95% 0,1 a 13,1 ;  $p < 0,05$ ). El índice de Barthel y la escala neurológica canadiense al ingreso presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos de índice de Rankin a los siete días, siendo las puntuaciones menores en el grupo 4-5 y mayores en el grupo 0-2 ( $p < 0,001$ ). Los datos resultantes de comparar las diferentes variables independientes cuantitativas con el índice de rankin a los 30 días se recogen en la tabla 22.



**Tabla 21: Relación entre las variables independientes cuantitativas y la variable respuesta Índice de Rankin a los siete días**

			N	Media	DE	IC 95% media		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
EDAD	I.	0-2	26	68,5	8,5	65,0	71,9	44,0	86,0
	Rankin	3	13	69,3	8,3	64,3	74,3	53,0	84,0
	7º día	4-5	43	73,2	10,0	70,1	76,3	53,0	91,0
	Total		82	71,1	9,5	69,0	73,2	44,0	91,0
ENC ingreso***	I.	0-2	26	9,6	1,5	8,9	10,2	6,0	11,5
	Rankin	3	13	6,8	1,9	5,7	8,0	4,0	9,5
	7º día	4-5	43	4,8	2,2	4,1	5,5	1,5	9,5
	Total		82	6,6	2,9	6,0	7,3	1,5	11,5
I. Barthel al ingreso***	I.	0-2	26	70,2	28,7	58,6	81,8	15	100
	Rankin	3	13	35,0	22,9	21,2	48,8	,0	70
	7º día	4-5	43	13,8	16,7	8,7	19,0	,0	75
	Total		82	35,1	33,3	27,7	42,4	,0	100
Fibrinógeno al ingreso	I.	0-2	25	289,4	63,4	263,2	315,6	183	428
	Rankin	3	10	290,1	96,9	220,8	359,4	177	470
	7º día	4-5	40	266,6	83,7	239,8	293,4	149	522
	Total		75	277,3	79,2	259,1	295,6	149	522
Glucemia al ingreso	I.	0-2	26	148,6	70,8	120,0	177,2	84	373
	Rankin	3	13	170,2	124,4	95,1	245,4	91	546
	7º día	4-5	43	161,7	83,1	136,1	187,2	83	405
	Total		82	158,9	86,5	139,9	177,9	83	546
Media FC (MAPA)	I.	0-2	26	71,7	13,0	66,5	76,9	49,5	97,6
	Rankin	3	13	71,5	8,4	66,4	76,6	55,8	81,6
	7º día	4-5	43	76,7	15,0	72,1	81,3	51,7	116,9
	Total		82	74,3	13,6	71,3	77,3	49,5	116,9
Media PAS (MAPA)**	I.	0-2	26	132,5	15,5	126,2	138,8	106,8	164,4
	Rankin	3	13	140,4	19,0	128,9	151,9	111,3	172,8
	7º día	4-5	43	149,8	22,9	142,7	156,8	94,8	186,5
	Total		82	142,8	21,5	138,1	147,5	94,8	186,5
Media PAD (MAPA)*	I.	0-2	26	75,0	9,3	71,2	78,8	61,0	97,2
	Rankin	3	13	76,6	12,8	68,8	84,3	58,1	102,2
	7º día	4-5	43	83,0	14,8	78,5	87,6	56,6	121,6
	Total		82	79,5	13,4	76,5	82,4	56,6	121,6
Media PAM (MAPA)**	I.	0-2	26	95,4	10,1	91,3	99,5	81,4	117,1
	Rankin	3	13	100,4	13,2	92,4	108,3	84,7	127,7
	7º día	4-5	43	106,3	15,6	101,5	111,1	74,7	147,0
	Total		82	101,9	14,4	98,7	105,1	74,7	147,0
PAS casual en planta (24 horas)	I.	0-2	26	138,2	10,7	133,8	142,5	110	155
	Rankin	3	13	138,3	15,7	128,8	147,8	110	167
	7º día	4-5	43	144,3	14,3	139,9	148,7	113	175
	Total		82	141,4	13,7	138,4	144,4	110	175
PAD casual en planta (24 horas)*	I.	0-2	26	76,7	8,2	73,4	80,0	60	90
	Rankin	3	13	75,2	7,9	70,4	79,9	65	94
	7º día	4-5	43	81,7	8,7	79,1	84,4	63	105
	Total		82	79,1	8,8	77,2	81,0	60	105
PAS casual en urgencias	I.	0-2	25	152,1	24,4	142,0	162,2	110	215
	Rankin	3	13	154,8	25,0	139,8	169,9	110	190
	7º día	4-5	42	158,4	20,9	151,9	164,9	112	190
	Total		80	155,9	22,6	150,8	160,9	110	215
PAD casual en urgencias	I.	0-2	25	85,7	10,8	81,3	90,2	60	100
	Rankin	3	13	84,8	15,0	75,8	93,9	70	125
	7º día	4-5	42	88,3	15,7	83,4	93,2	58	150
	Total		80	86,9	14,1	83,8	90,1	58	150
Temperatura	I.	0-2	26	36,9	,5	36,6	37,1	36,0	37,8
	Rankin	3	13	36,8	,5	36,5	37,1	36,0	37,7
	7º día	4-5	42	37,1	,6	36,9	37,3	36,0	38,4
	Total		81	37,0	,5	36,8	37,1	36,0	38,4

PAS : Presión arterial sistólica ; PAD : Presión arterial diastólica ; PAM : Presión arterial media ; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial ; FC : Frecuencia cardíaca ; \*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*  $p < 0,001$ .



**Tabla 22 : Relación entre las diferentes variables independientes cuantitativas y la variable respuesta Índice de Rankin a los treinta días.**

	Rankin	N	Media	DE	p
EDAD	0-2	30	69,1	8,7	NS
	3-5	42	71,5	10,3	
ENC ingreso	0-2	30	9,1	2,1	< 0,001
	3-5	42	5,4	2,2	
I. Barthel al ingreso	0-2	30	65,3	30,7	< 0,001
	3-5	42	19,0	20,1	
Fibrinógeno al ingreso	0-2	28	284,7	77,0	NS
	3-5	40	279,1	85,5	
Glucemia al ingreso	0-2	30	148,5	68,2	NS
	3-5	42	165,7	101,7	
Media frecuencia cardíaca (MAPA)	0-2	30	70,4	12,6	NS
	3-5	42	73,7	11,1	
Media PAS (MAPA)	0-2	30	136,0	17,6	< 0,05
	3-5	42	146,7	20,8	
Media PAD (MAPA)	0-2	30	76,1	11,3	NS
	3-5	42	80,8	14,7	
Media PAM (MAPA)	0-2	30	97,5	12,1	< 0,05
	3-5	42	104,0	14,7	
PAS casual en planta (24 horas)	0-2	30	140,3	11,5	NS
	3-5	42	141,5	14,8	
PAD casual en planta (24 horas)	0-2	30	77,5	8,0	NS
	3-5	42	79,4	9,4	
PAS casual en urgencias	0-2	30	155,1	24,4	NS
	3-5	41	156,3	21,4	
PAD casual en urgencias	0-2	30	85,2	10,8	NS
	3-5	41	87,7	17,0	
Temperatura	0-2	30	36,9	,5	NS
	3-5	41	37,0	,5	

PAS : Presión arterial sistólica ; PAD : Presión arterial diastólica ; PAM : Presión arterial media ; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial ; ENC : Escala neurológica canadiense



Los datos mostraron que los enfermos con índice de Rankin a los 30 días entre 3 y 5 presentaron una presión arterial sistólica por monitorización ambulatoria como media 10,7 mm Hg mayor respecto al grupo 0-2 (IC 95% 1,4 a 20,1 ;  $p < 0,05$ ) y la presión arterial media fue como media 6,5 mm Hg (IC 95% 0,02 a 13 ;  $p < 0,05$ ) mayor en el grupo con índice de Rankin 3-5. El índice de Barthel y la escala neurológica canadiense al ingreso fueron mayores en el grupo con índice de Rankin a los 30 días 3-5 y menores en el grupo 0-2 ( $p < 0,001$ ).

Se realizó un ANOVA entre las diferentes variables independientes cuantitativas y la variable respuesta índice de Rankin a los seis meses. Solo las variables índice de Barthel y la escala neurológica canadiense al ingreso resultaron diferentes entre los tres grupos en global (  $p < 0,001$ ) y con la corrección de Bonferroni entre los grupos con índice de Rankin 0-1 y 2-3 y los grupos 0-1 y 4-5 (  $p < 0,001$ ).

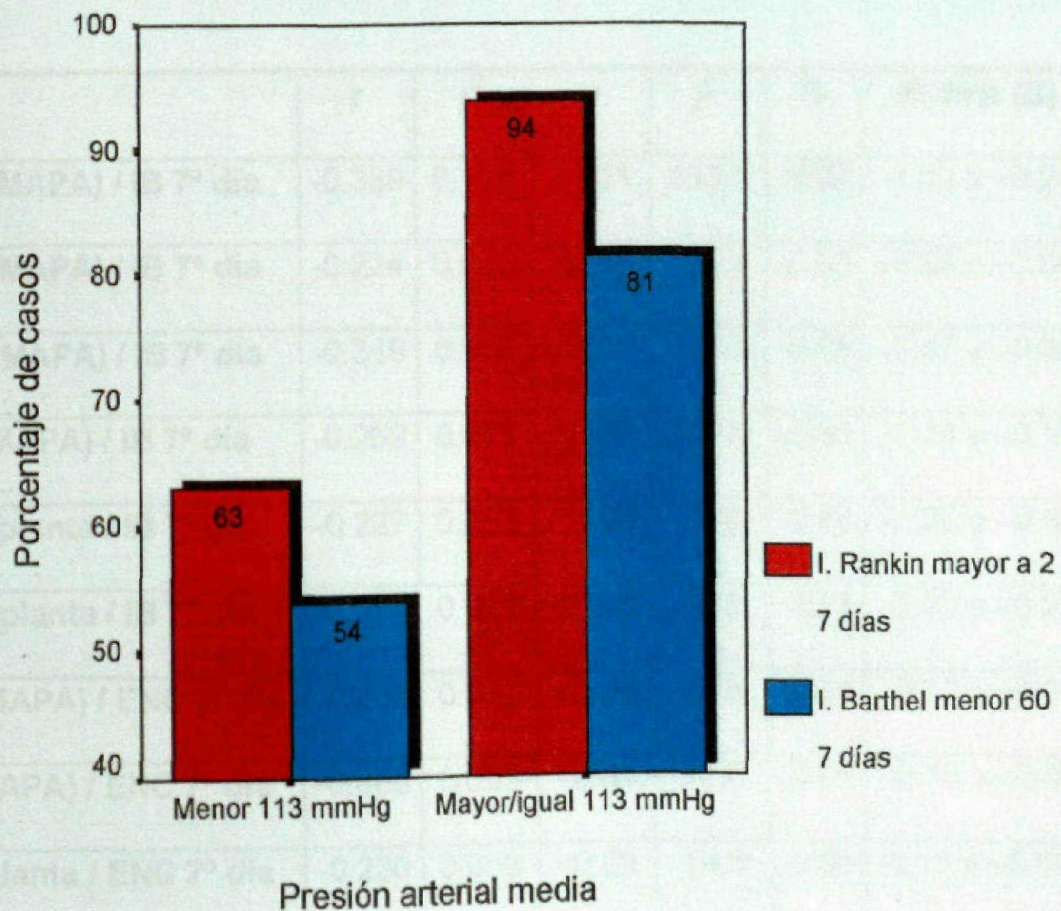
Se realizaron "chi" cuadrado para comprobar si el índice de Rankin presentó puntuaciones superiores en pacientes con presión arterial sistólica, diastólica, media y frecuencia cardiaca por monitorización ambulatoria superiores al tercer cuartil. Los casos con presión arterial media igual o mayor a 113 mm Hg presentaron con mayor frecuencia un índice de Rankin al séptimo día igual o mayor a 3 (88,2% frente a 63,1%,  $p < 0,05$ ). Aquellos con presión arterial sistólica mayor o igual a 162,3 mmHg presentaron con mayor frecuencia un índice de Rankin igual o mayor a 3 al séptimo día (94,7% frente a 60,3%,  $p < 0,01$ ) y mayor o igual a dos a los treinta días (93,3% frente a 63,2%,  $p < 0,05$ ). No se encontró asociación entre las cifras superiores al tercer cuartil



de la presión arterial diastólica ni la frecuencia cardiaca con el índice de Rankin a los siete días, treinta días ni a los seis meses.

La figura 9 representa de manera gráfica el porcentaje de casos con mayor deterioro funcional (según índice de Rankin e índice de Barthel) a los siete días en aquellos con presión arterial media a la derecha del tercer cuartil.

**Figura 9 : Porcentaje de deterioro funcional al séptimo día según presión arterial media por monitorización ambulatoria mayor o menor a 113 mm Hg (tercer cuartil)**





### VI.3.11. Relación entre los valores de presión arterial y frecuencia cardiaca con el índice de Barthel y la escala neurológica canadiense a los siete días y seis meses

La tabla 23 recoge los resultados de correlacionar las variables independientes de presión arterial y frecuencia cardiaca con el índice de Barthel y la escala neurológica canadiense a los siete días y seis meses.

**Tabla 23: Relación entre las cifras de presión arterial y frecuencia cardiaca con el índice de Barthel y la escala neurológica canadiense a los siete días y seis meses**

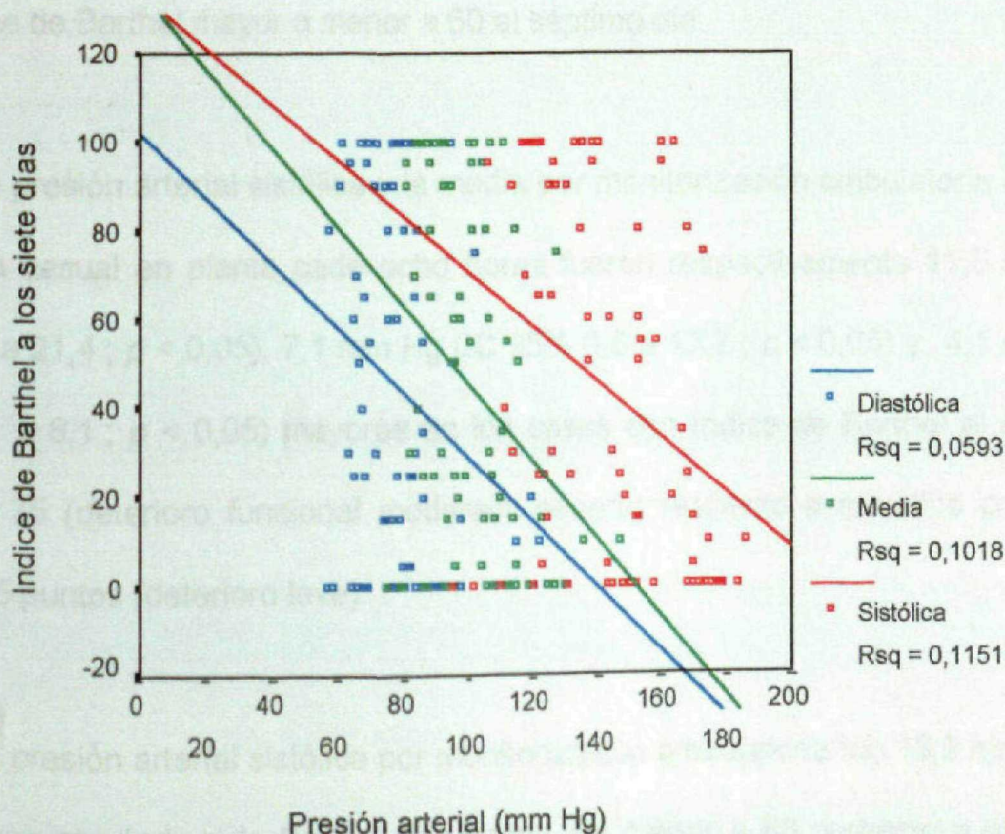
	<i>r</i>	<i>r</i> <sup>2</sup>	<i>p</i>	A	B	IC 95% (B)
PAS (MAPA) / IB 7º día	-0.339	0.115	<0.01	133.8	-0.63	-1.02 a -0.24
PAD (MAPA) / IB 7º día	-0.224	0.059	<0.05	102.1	-0.73	-1.38 a -0.08
PAM (MAPA) / IB 7º día	-0.319	0.102	<0.01	134.1	-0.88	-1.47 a -0.30
FC (MAPA) / IB 7º día	-0.269	0.073	<0.05	103.5	-0.80	-1.44 a -0.16
PAS planta / IB 7º día	-0.227	0.052	<0.05	138	-0.66	-1.30 a -0.03
PAD planta / IB 7º día	-0.274	0.075	<0.05	143	-1.25	-2.23 a -0.27
PAS (MAPA) / ENC 7º día	-0.256	0.066	<0.05	12.8	-0.04	-0.07 a -0.01
FC (MAPA) / ENC 7º día	-0.300	0.090	<0.01	12.6	-0.07	-0.12 a -0.02
PAS planta / ENC 7º día	-0.230	0.053	<0.05	14.9	-0.05	-0.11 a -0.002
PAD planta / ENC 7º día	-0.227	0.077	<0.05	15.5	-0.10	-0.18 a -0.02

*r* = coeficiente de correlación de Pearson; *r*<sup>2</sup> = coeficiente de determinación; *p* = grado de significación; A = coeficiente de la recta de regresión lineal; B = pendiente de la recta de regresión; IC 95% (B) = intervalo de confianza del 95% de la pendiente de la recta de regresión.; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; PAM: Presión arterial media; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial; IB: Índice de Barthel; ENC: Escala neurológica canadiense



Las presiones sistólica, diastólica y media por monitorización ambulatoria así como la sistólica y diastólica en planta presentaron una relación lineal negativa con el índice de Barthel al séptimo día (figura 10). La presión arterial sistólica por monitorización así como la sistólica y diastólica en planta presentaron una relación lineal negativa con la escala neurológica canadiense al séptimo día. Ninguna variable independiente se relacionó con el índice de Barthel o la escala neurológica canadiense al sexto mes. La frecuencia cardiaca presentó una relación lineal negativa con el índice de Barthel y la escala neurológica canadiense al séptimo día.

**Figura 10 : Recta de regresión lineal simple entre la presión arterial sistólica, diastólica y media con el índice de Barthel a los siete días.**



Rsqu : coeficiente de determinación (porcentaje de la variable dependiente explicado por la independiente)



La presión arterial sistólica por monitorización ambulatoria fue 13,4 mm Hg mayor como media en los casos con índice de Barthel menor a 60 puntos (deterioro funcional severo) al séptimo día comparada con la de los casos igual o mayor a 60 (deterioro leve-moderado) (IC 95% 4,1 a 22,7 ;  $p < 0,01$ ). La presión arterial diastólica por monitorización ambulatoria fue 6,7 mm Hg mayor cuando el índice de Barthel al séptimo día fue menor a 60 puntos (IC 95% 0,9 a 12,5 ;  $p < 0,05$ ). La presión arterial media por monitorización ambulatoria fue 8,6 mm Hg mayor en aquellos con índice de Barthel al séptimo día menor a 60 puntos (IC 95% 2,4 a 14,8 ;  $p < 0,01$ ). La presión arterial diastólica casual en planta cada ocho horas fue 4,2 mm Hg mayor como media en los pacientes con índice de Barthel menor a 60 al séptimo día (IC 95% 0,3 a 8 ;  $p < 0,05$ ). No se detectaron diferencias en la presión arterial sistólica casual en planta, frecuencia cardiaca, ni en la presión arterial sistólica o diastólica en urgencias entre los pacientes con índice de Barthel mayor o menor a 60 al séptimo día.

La presión arterial sistólica y la media por monitorización ambulatoria así como la diastólica casual en planta cada ocho horas fueron respectivamente 11,5 mm Hg (IC 95% 1,6 a 21,4 ;  $p < 0,05$ ), 7,1 mm Hg (IC 95% 0,5 a 13,7 ;  $p < 0,05$ ) y 4,1 mm Hg (IC 95% 0,1 a 8,1 ;  $p < 0,05$ ) mayores en los casos con índice de Barthel al séptimo día menor a 75 (deterioro funcional moderado-severo) respecto a aquellos con mayor o igual a 75 puntos (deterioro leve).

La presión arterial sistólica por monitorización ambulatoria fue 13,2 mm Hg mayor en el grupo con índice de Barthel al séptimo día menor a 60 respecto a aquellos con mayor o igual a 75 (IC 95% 0,9 a 25,4 ;  $p < 0,05$ ) y la presión arterial media fue 8,2 mm



Hg mayor en el grupo menor a 60 respecto al mayor o igual a 75 puntos (IC 95% 0,1 a 16,5 ;  $p < 0,05$ ). No se detectaron diferencias entre ambos grupos en el resto de determinaciones de presión arterial o frecuencia cardiaca.

La presión arterial sistólica por monitorización ambulatoria fue 10,5 mm Hg mayor (IC 95% 0,9 a 20,1 ;  $p < 0,05$ ) en los casos con escala neurológica canadiense al séptimo día mayor o igual a 9 puntos pero no se encontraron diferencias significativas con el resto de determinaciones de presión arterial o frecuencia cardiaca. En aquellos con escala neurológica canadiense al séptimo día mayor o igual a 7 puntos, solo la frecuencia cardiaca resultó 6,2 latidos por minuto significativamente mayor que en el grupo menor a 7 (IC 95% 0,1 a 12,2 ;  $p < 0,05$ ).

También se realizaron "chi" cuadrado para comprobar si cifras de presión arterial sistólica, diastólica, media y frecuencia cardiaca superiores al tercer cuartil se asociaron a peores puntuaciones en el índice de Barthel a los siete días y a los seis meses. Los casos con presión arterial media igual o mayor a 113 mm Hg presentaron con mayor frecuencia un índice de Barthel al séptimo día menor a 60 puntos (81,3% frente a 53,8%,  $p < 0,05$ ) al igual que aquellos con sistólica igual o mayor a 162,3 (84,2% frente a 51,6%,  $p < 0,05$ ) y aquellos con diastólica superior o igual a 86,7 mm Hg (82,4% frente a 53,1%,  $p < 0,05$ ). El índice de Barthel a los siete días y a los seis meses no fue diferente en aquellos casos con frecuencia cardiaca por encima del tercer cuartil y a los seis meses tampoco fue diferente en aquellos casos con sistólica, diastólica o media por encima del tercer cuartil.



### **VI.3.12. Relación entre la edad, temperatura, glucemia y fibrinógeno con el índice de Barthel y la escala neurológica canadiense a los siete días y seis meses**

Posteriormente se correlacionaron las variables independientes edad, temperatura, glucemia y fibrinógeno al ingreso con el índice de Barthel y la escala neurológica canadiense al séptimo día y a los seis meses. Las variables con correlación significativa se presentan en la tabla 24. A mayor edad y a mayor temperatura en las primeras 24 horas, el índice de Barthel y la escala neurológica canadiense al séptimo día fueron menores de manera lineal. A mayor edad, el índice de Barthel a los seis meses también fue significativamente menor de manera lineal. La figura 11 representa gráficamente la relación existente entre la edad y el índice de Barthel a los siete días y a los seis meses. Se observa que la pendiente de la recta de regresión es mayor a los seis meses indicando una relación más intensa. La figura 12 presenta la recta de regresión entre temperatura e índice de Barthel a los siete días.



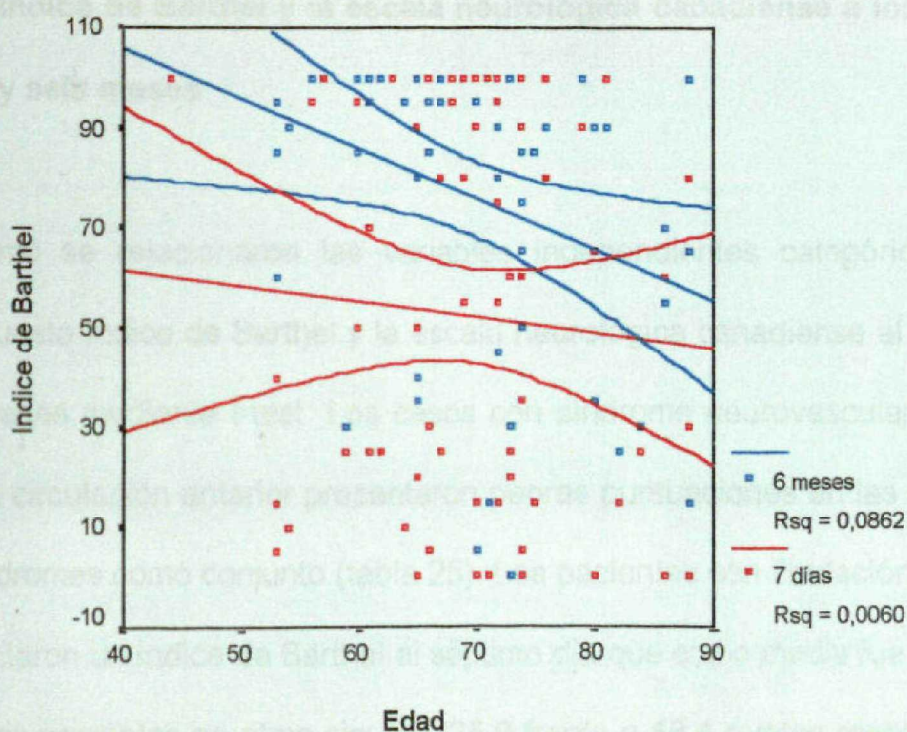
**Tabla 24: Relación entre la edad y la temperatura en las primeras 24 horas con el índice de Barthel y la escala neurológica canadiense al séptimo día**

	$r$	$r^2$	$p$	A	B	IC 95% (B)
<b>Edad / IB 6 meses</b>	-0.294	0.087	<0.05	147.1	-1.02	-1.84 a -0.19
<b>Edad / IB 7º día</b>	-0.233	0.054	<0.05	113.8	-0.98	-1.89 a -0.06
<b>Temperatura / IB 7º día</b>	-0.272	0.074	<0.05	789.7	-20.16	-36.24 a -1.23
<b>Temperatura / ENC 7º día</b>	-0.413	0.171	<0.001	98.2	-2.46	-3.69 a -1.23
<b>Edad / ENC 7º día</b>	-0.306	0.094	<0.01	14.7	-0.10	-0.18 a -0.03

$r$  = coeficiente de correlación de Pearson;  $r^2$  = coeficiente de determinación;  $p$  = grado de significación; A = coeficiente de la recta de regresión lineal; B = pendiente de la recta de regresión; IC 95% (B) = intervalo de confianza del 95% de la pendiente de la recta de regresión; IB : Índice de Barthel ; ENC : Escala neurológica canadiense

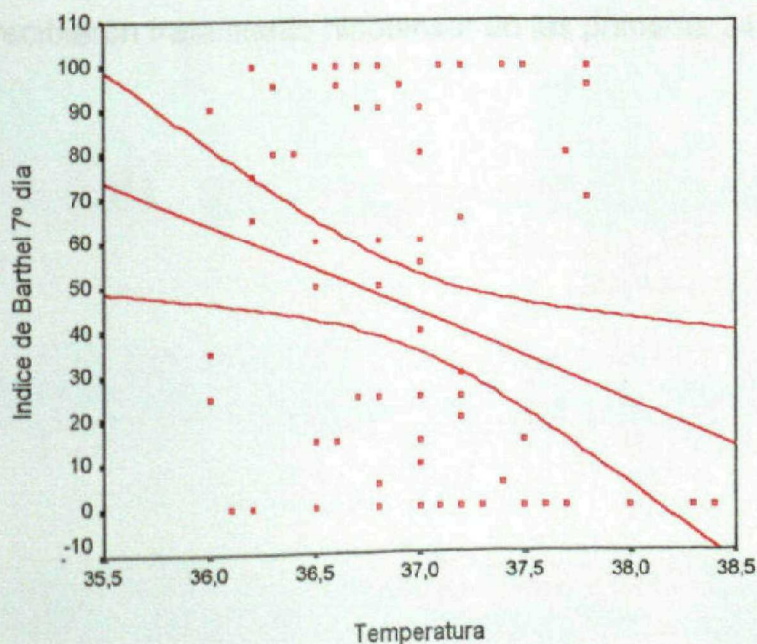


**Figura 11 : Rectas de regresión (con los intervalos de confianza del 95%) entre la edad y el índice de Barthel a los siete días y seis meses**



Rsq : Coeficiente de determinación (porcentaje de variable dependiente explicada por la independiente)

**Figura 12 : Recta de regresión e intervalos de confianza del 95% entre los valores de temperatura y el índice de Barthel al séptimo día**





### **VI.3.13. Relación entre las variables independientes categóricas con el índice de Barthel y la escala neurológica canadiense a los siete días y seis meses**

Por último se relacionaron las variables independientes categóricas con las variables respuesta índice de Barthel y la escala neurológica canadiense al séptimo día y a los seis meses mediante *t*-test. Los casos con síndrome neurovascular tipo infarto completo de la circulación anterior presentaron peores puntuaciones en las escalas que el resto de síndromes como conjunto (tabla 25). Los pacientes con fibrilación auricular al ingreso presentaron un índice de Barthel al séptimo día que como media fue 22,5 puntos inferior al de los pacientes en ritmo sinusal (25,9 frente a 48,4 puntos respectivamente. IC 95% de la diferencia de medias: 1,2 a 43,9 ;  $p < 0,05$ ). No se encontraron diferencias en el índice de Barthel ni en la escala neurológica canadiense a los siete días y seis meses en pacientes hombres o mujeres, hipertensos o normotensos, diabéticos o no diabéticos, con o sin hábito enólico o tabáquico, con ictus isquémico o hemorrágico o que recibieron tratamiento hipotensor en las primeras 24 horas.



**Tabla 25: Relación entre el síndrome neurovascular y el índice de Barthel y la escala neurológica canadiense al séptimo día y a los seis meses**

	Síndrome neurovascular	N	Media	Significación	Diferencia medias (IC 95%)
I. Barthel 7º día	IPCA,IL,ICP	56	57,6	<0,001	43 (28,6 a 57,4)
	ICCA	25	14,6		
I. Barthel 6 meses	IPCA,IL,ICP	50	82,1	<0,05	23,7 (1,7 a 45,7)
	ICCA	16	58,4		
ENC 7º día	IPCA,IL,ICP	55	8,6	<0,001	4,1 (2,8 a 5,3)
	ICCA	25	4,5		
ENC 6 meses	IPCA,IL,ICP	50	10	<0,001	2,28 (1,2 a 3,4)
	ICCA	16	7,8		

ICCA : Infarto completo de la circulación anterior ; IPCA : Infarto parcial de la circulación anterior ; IL : Infarto lacunar ;  
ICP : Infarto de la circulación posterior ; ENC : Escala neurológica canadiense



## **VI.4. Análisis multivariante**

### **VI.4.1. Modelos de regresión logística predictores de mortalidad a los siete y treinta días y a los seis meses**

Se construyeron inicialmente dos modelos de regresión logística mediante el método de inclusión por pasos para determinar los predictores independientes de mortalidad a los siete y treinta días. En ambos se incluyeron las siguientes variables : edad mayor o igual a 75 años, sexo, historia de hipertensión arterial o diabetes mellitus, fibrilación auricular al ingreso, glucemia al ingreso, temperatura en las primeras 24 horas mayor o igual a 38 grados centígrados, ictus hemorrágico frente a isquémico por tomografía axial computerizada, empleo de fármacos hipotensores en las primeras 24 horas, escala neurológica canadiense al ingreso menor o igual a 6,5 puntos y presión arterial media medida por monitorización ambulatoria mayor o igual a 113 mm Hg (tercer cuartil).

Solo dos variables se relacionaron independientemente con la mortalidad a los 30 días. Los resultados se presentan en la tabla 26. El pasar de una temperatura inferior a 38° a una igual o superior supuso un aumento en la posibilidad de fallecer a los 30 días de al menos 2,8 veces. El pasar de una presión arterial media inferior a 113 mm Hg a una igual o superior supuso un aumento en la posibilidad de fallecer de al menos 1,5 veces.



**Tabla 26 : Modelo de regresión logística de mortalidad a los 30 días**

Variable	Odds Ratio	IC 95% (OR)	p
Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	18,7	2,8 a 123,4	< 0,01
PAM (MAPA) $\geq 113$	5,6	1,5 a 20,5	< 0,01

Los Odds Ratio (OR) se calcularon como  $e^B$ , donde B es el coeficiente de regresión logística correspondiente a la variable predictora considerada. Los intervalos de confianza (IC 95%) para los OR se obtuvieron mediante la fórmula  $e^{B \pm 1,96SE}$ , donde SE es el error estándar asociado al coeficiente de regresión logística B ; PAM : presión arterial media.

Sólo dos variables, la temperatura igual o mayor a  $38^{\circ}$  y la presión arterial media igual o mayor a 113 mm Hg resultaron predictoras independientes de la mortalidad al séptimo día. Los resultados de las odds ratio con los intervalos de confianza del 95% y la significación se recogen en la tabla 27.

**Tabla 27 : Modelo de regresión logística de mortalidad a los siete días**

	Odds Ratio	IC 95% OR	p
Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	26,8	2,3 a 316,7	< 0,01
PAM (MAPA) $\geq 113$ mm Hg	17,3	1,8 a 165,4	< 0,05

Los Odds Ratio (OR) se calcularon como  $e^B$ , donde B es el coeficiente de regresión logística correspondiente a la variable predictora considerada. Los intervalos de confianza (IC 95%) para los OR se obtuvieron mediante la fórmula  $e^{B \pm 1,96SE}$ , donde SE es el error estándar asociado al coeficiente de regresión logística B. PAM : presión arterial media.



El pasar de una temperatura inferior a 38° a una superior o igual supuso un aumento de al menos 2,3 veces en la posibilidad de fallecer, y el pasar de una presión arterial media inferior a 113 mm Hg a una igual o superior supuso un aumento de al menos 1,8 veces la posibilidad de fallecimiento a los siete días.

Cuando se consideró la mortalidad a los seis meses como variable de resultado, los únicos predictores independientes por regresión logística fueron la temperatura (OR 26,7 ; IC 95% 2,8 a 253,4 ;  $p < 0,01$ ) y la edad mayor a 75 años (OR 4 ; IC 95% 1,3 a 12,6 ;  $p \leq 0,05$ ).



#### VI.4.2. Modelos de regresión logística predictores de deterioro funcional a los siete y treinta días

Posteriormente se construyó un modelo de regresión logística en el que como variable de resultado se adoptó el presentar un índice de Barthel al séptimo día menor a 60 puntos (deterioro funcional severo). 73 casos válidos se incluyeron en la regresión. Los pacientes con puntuaciones en la escala neurológica canadiense al ingreso menor o igual a 6,5 puntos presentaron una posibilidad al menos 5,3 veces mayor de padecer deterioro funcional severo al séptimo día y aquellos con presión arterial media igual o mayor a 113 mm Hg, 1,1 veces (Tabla 28).

**Tabla 28 : Modelo de regresión logística predictor de deterioro funcional severo (índice de Barthel menor a 60 puntos) al séptimo día**

	Odds Ratio	IC 95% OR	p
<b>ENC ingreso <math>\leq 6,5</math></b>	19,9	5,3 a 74,1	< 0,001
<b>PAM <math>\geq 113</math> mm Hg</b>	5,8	1,1 a 30,6	< 0,05

Los Odds Ratio (OR) se calcularon como  $e^B$ , donde B es el coeficiente de regresión logística correspondiente a la variable predictor considerada. Los intervalos de confianza (IC 95%) para los OR se obtuvieron mediante la fórmula  $e^{B \pm 1,96SE}$ , donde SE es el error estándar asociado al coeficiente de regresión logística B. PAM : presión arterial media. ; ENC : Escala neurológica canadiense.

Se construyó también un modelo de regresión logística incluyendo como variables independientes las previas y tomando como variable de resultado el Índice de Rankin al séptimo día. Este último se convirtió en variable categórica binaria para una mejor



interpretación clínica de los resultados tomando como grupos aquellos con puntuaciones entre 0 y 2 (incapacidad nula o leve) y entre 3 y 5 (incapacidad moderada o severa). Los resultados se presentan en la tabla 29. Se incluyeron 74 casos. Los pacientes que presentaron una presión arterial media mayor o igual a 113 mm Hg tuvieron como mínimo 1,6 veces más riesgo de presentar una incapacidad moderada o severa al séptimo día, y aquellos con una puntuación en la escala neurológica canadiense al ingreso menor o igual a 6,5 tuvieron como mínimo un riesgo 10,2 veces mayor de presentar una incapacidad moderada o severa al séptimo día.

**Tabla 29 : Modelo de regresión logística predictor de incapacidad moderada o severa (Índice de Rankin entre 3 y 5 puntos) al séptimo día.**

	OR	IC 95% (OR)	p
<b>PAM <math>\geq</math> 113 mm Hg</b>	9,7	1,6 a 57,6	< 0,05
<b>ENC ingreso <math>\leq</math> 6,5</b>	88,9	10,2 a 772,8	< 0,001

Los Odds Ratio (OR) se calcularon como  $e^B$ , donde B es el coeficiente de regresión logística correspondiente a la variable predictora considerada. Los intervalos de confianza (IC 95%) para los OR se obtuvieron mediante la fórmula  $e^{B \pm 1,96SE}$ , donde SE es el error estándar asociado al coeficiente de regresión logística B. PAM : presión arterial media. ; ENC : Escala neurológica canadiense.

Por último se construyó un modelo de regresión logística utilizando como variable dependiente el índice de Rankin a los 30 días. Esta variable se convirtió en categórica binaria para mejor interpretación clínica de los datos, siendo un grupo aquellos casos entre 0 y 1 (incapacidad nula o muy leve) y el otro grupo aquellos con índice de Rankin mayor o igual a 2. De nuevo la presión arterial media mayor o igual a 113 mm Hg y la



escala neurológica canadiense menor o igual a 6,5 resultaron predictores independientes de peor evolución (tabla 30).

**Tabla 30 : Modelo de regresión logística predictor de incapacidad a los treinta días**  
**(Índice de Rankin mayor o igual a 2)**

	OR	IC 95% (OR)	<i>p</i>
<b>PAM <math>\geq</math> 113 mm Hg</b>	7,4	1,2 a 45,6	< 0,05
<b>ENC ingreso <math>\leq</math> 6,5</b>	69,6	7,9 a 610,9	< 0,001

Los Odds Ratio (OR) se calcularon como  $e^B$ , donde B es el coeficiente de regresión logística correspondiente a la variable predictora considerada. Los intervalos de confianza (IC 95%) para los OR se obtuvieron mediante la fórmula  $e^{B \pm 1,96SE}$ , donde SE es el error estándar asociado al coeficiente de regresión logística B. PAM : presión arterial media ; ENC : Escala neurológica canadiense.



## VII. DISCUSION



## **VII.1. Utilidad de la monitorización ambulatoria de la presión arterial en el ictus agudo**

En primer lugar el estudio muestra la posibilidad de emplear la monitorización ambulatoria en el estudio de la presión arterial en la fase aguda del ictus. La tasa de casos perdidos resultó inferior al 10%, la mayoría de las veces por problemas técnicos asociados al monitor, con una buena tolerancia por parte del paciente y con un número de lecturas válidas del monitor satisfactorio, similar al de estudios previos.

Lip realiza la monitorización ambulatoria de la presión arterial con un monitor SpaceLabs 90207 (igual al nuestro) a 86 pacientes con un ictus de menos de 12 horas de evolución y la mediana de mediciones válidas fue del 92% con un rango intercuartil entre 72 y 98%, consiguiendo que el 77% de la muestra tuviera más del 70% de determinaciones válidas (Lip GYH, 1997). De los 86 pacientes incluidos inicialmente, 13 no completaron la monitorización ambulatoria por los siguientes motivos: siete fallecieron antes de completar la monitorización, tres fueron transferidos a una unidad neuroquirúrgica y en otros tres un problema técnico del monitor no permitió medidas. En nuestro estudio, 10 de 103 casos (prácticamente un 10%) no completaron correctamente la monitorización, dato ligeramente más favorable que el de Lip (15%), sugiriendo en ambos casos un porcentaje de éxitos importante.

La monitorización ambulatoria se ha descrito en trabajos previos como un instrumento útil en la medida de la presión arterial en la fase aguda de un ictus (Lip GYH, 1997) y ha demostrado reducir la respuesta presora ejercida por el entorno



médico (Antivalle M, 1990). El elevado número de determinaciones reduce la subjetiva influencia del observador que ocurre con las determinaciones casuales ofreciendo información más exacta de las cifras de presión arterial (Carlsson A, 1993 ; Lip GYH, 1997). Son además necesarios un menor número de sujetos en los ensayos clínicos que emplean esta técnica (Coats AJS, 1989).

El análisis de un mayor número de determinaciones, así como la eliminación de la reacción de estrés asociada a la toma casual de la presión arterial hacen de este método un instrumento útil en el estudio de la misma en el ictus agudo, sobre todo en lo referente a su implicación como factor pronóstico de morbimortalidad como se desprende de nuestros resultados. También se ha demostrado que las determinaciones por monitorización ambulatoria en la fase aguda de un ictus son superponibles a las efectuadas con un esfigmomanómetro de mercurio (Lip GYH, 1997).



## VII.2. Discusión de los datos descriptivos de la muestra

De los datos descriptivos de nuestro trabajo cabe destacar la severidad neurológica y funcional de los ictus incluidos (escala neurológica canadiense al ingreso 6,3 puntos de media e índice de Barthel al ingreso 32,3 puntos de media) probablemente debida a que uno de los criterios de inclusión fue la necesidad de ingreso hospitalario por lo que los accidentes isquémicos transitorios y los ictus leves eran remitidos a domicilio. Ningún ictus de los incluidos fue un accidente isquémico transitorio. De ahí se deriva una importante tasa de mortalidad (11,8% en los primeros siete días, 23,6% en los primeros treinta días y 29% en los primeros seis meses) a pesar de estar de acorde con estudios similares previos (Dennis MS, 1993 ; Anderson CS, 1994 ; Jørgensen HS, 1995).

Jørgensen describe una mortalidad al alta sobre 1000 pacientes consecutivos en Copenhague del 29% para las hemorragias y del 13% para los infartos. Como ocurre en nuestro estudio, el tipo de ictus no se erige como un predictor independiente de mortalidad sino que es la severidad del mismo la que es realmente predictora al ser las hemorragias habitualmente más severas que los infartos.

Otros estudios han encontrado mortalidades diferentes. Sacco describe una mortalidad a los 30 días del 8% para infartos isquémicos aunque no especifica si se incluyen los accidentes isquémicos transitorios (Sacco RL, 1994).



En el Oxfordshire Community Stroke Project se observó una mortalidad global a los treinta días del 19%, 10% para los infartos cerebrales y 52% en las hemorragias, siendo la mortalidad a partir de los treinta días mayor en edades avanzadas debido a fallecimientos por causas cardiovasculares diferentes al ictus (Dennis MS, 1993).

En el Perth Community Stroke Study se observó una mortalidad global del 27% a los 28 días, 12% para los infartos cerebrales y 30% para las hemorragias. (Anderson CS, 1994). En este estudio no se incluyó la presión arterial como variable independiente posible predictora de mortalidad sino solo el antecedente de hipertensión arterial. Los predictores independientes de mortalidad al año resultaron el estado de coma, la incontinencia urinaria, la paresia severa, la insuficiencia cardiaca y la fibrilación auricular, la mayoría de ellos comorbilidad que pudo influir en la mortalidad tardía.

Fogelholm describe una mortalidad del 43% a los 28 días, pero en su estudio sólo se incluyeron hemorragias intracerebrales con mayor mortalidad, siendo ésta en nuestro trabajo para las hemorragias del 35% a los 30 días. De nuestros datos se desprende que la mortalidad en las hemorragias es mayor en los primeros 30 días (35%) estabilizándose hasta los seis meses (mortalidad también 35%), objetivándose por el contrario un aumento progresivo constante de la misma en los infartos cerebrales (6,3% a los 7 días, 14,3% a los 30 días y 23,8% a los seis meses). Esta diferente evolución de la mortalidad entre infartos y hemorragias podría deberse a la diferencia de edad existente entre ambos grupos (media de 66,3 años en las hemorragias y de 72 años en los infartos ;  $p < 0,05$ ), a los diferentes factores de riesgo cardiovasculares implicados en la génesis de ambos tipos de ictus o a factores evolutivos propiamente intrínsecos a cada tipo. Sin embargo, en los pacientes que permanecieron vivos a los



seis meses se apreció una importante recuperación funcional (índice de Barthel al sexto mes 76,4 puntos de media, 76,3 en los isquémicos y 83,5 en los hemorrágicos). La mortalidad aconteció principalmente en el primer mes.

La prevalencia de diversas patologías previas como la hipertensión arterial (54,8%), diabetes mellitus (21,5%) e hiperlipemia (18,3%) está acorde a la prevalencia de la población general con media de edad de 71,6 años que es la de la muestra. Se observó una elevada prevalencia de fibrilación auricular en el momento del ingreso (22%) que puede deberse a ser un factor de riesgo en la génesis de los ictus sin poder descartar que se deba a una arritmia en el seno de la hiperactividad simpática que acontece en la fase aguda del ictus (Batjer HH, 1997).

El porcentaje de ictus isquémicos y hemorrágicos (75,9% y 24,1% respectivamente) se ajusta bastante a la prevalencia de ambas patologías en series amplias.



### VII.3. Diferencias entre la presión arterial en urgencias y en planta

En la descripción de la presión arterial, se aprecia que es más alta en urgencias que en planta de manera significativa, tanto si se determina de manera casual cada ocho horas con esfigmomanómetro o con monitorización ambulatoria. Ello puede deberse al estrés del ingreso hospitalario o a una hiperactividad simpática descrita por varios autores y documentada por niveles altos de catecolaminas circulantes en estudios previos aunque no pueden descartarse otras causas como aparición de dolor, consumo de alcohol previo al ictus (Harper G, 1994 a), desarrollo de hipertensión intracraneal o respuesta fisiológica tendente a mantener la presión de perfusión en el área isquémica (Alonso de Leciñana M, 1998). Dicha hiperactividad simpática disminuye gradualmente y con ella la presión arterial en la primera semana del ictus retornando ésta última a los niveles previos.

En el estudio de Harper con determinaciones manuales de presión arterial, tanto la sistólica como la diastólica cayeron respectivamente 12 mm Hg (IC 95% 8 a 15 mmHg) y 7 mm Hg (IC 95% 5 a 9 mm Hg) en las primeras 24 horas y 22 mm Hg (IC 95% 18 a 25 mm Hg) y 12 mm Hg (IC 95% 10 a 14 mm Hg) durante la primera semana sin objetivarse descenso posteriormente, siendo el cambio similar en hipertensos y en normotensos así como en pacientes que recibieron o no tratamiento hipotensor (Harper G, 1994 a). Ese descenso progresivo podría ser el responsable de que las presiones arteriales en planta durante las primeras 24 horas fueran menores. Este mismo autor en el mismo año publica otro artículo en el que describe mediante monitorización



ambulatoria de la presión arterial una caída en la sistólica de 7 mm Hg y de 3 mm Hg en la diastólica durante la primera semana en comparación con un grupo control en el que no se objetivaron cambios. Sin embargo la presión arterial casual tomada al mismo tiempo que la monitorización ambulatoria descendió en el grupo con ictus 18/12 mm Hg y 19/9 mm Hg en el grupo control. Por tanto los autores concluyen que aunque el efecto de "bata blanca" debe jugar un papel en las determinaciones altas de presión arterial en la fase aguda de un ictus éste no debe ser el único factor responsable de dichas cifras elevadas y su posterior progresivo descenso (Harper G, 1994b).

En un elegante estudio con monitorización ambulatoria de la presión arterial, Morfis detecta cifras más elevadas el primer día de ingreso en 72 pacientes con ictus que en un grupo de enfermos sin ictus control, desapareciendo dicha diferencia a los siete días (Morfis L, 1997). Por lo tanto esta elevación en la presión arterial al ingreso no puede atribuirse exclusivamente al estrés del mismo.

En el estudio de Lip, las cifras de presión arterial determinadas de manera casual al ingreso (158,1 / 90,8 mmHg) fueron superiores a aquellas determinadas por monitorización ambulatoria durante las primeras 24 horas (144,6/85,1 mm Hg), a pesar de la similaridad entre las determinaciones manuales y la primera medida del monitor, sugiriendo unas lecturas iniciales elevadas que descenderían progresivamente en las primeras 24 horas (Lip GYH, 1997). Los valores de presión arterial registrados de manera manual o por monitorización ambulatoria por Lip son similares a los encontrados en nuestro trabajo, apoyando la verosimilitud de nuestros datos. Sin embargo el trabajo de Lip no compara las determinaciones casuales con las de la monitorización



ambulatoria ni las relaciona con mortalidad o deterioro posterior, no pudiendo comparar nuestros datos al respecto.

En un estudio español, se determinaron de manera casual los valores de la presión arterial media en urgencias y a las 7 am del primer día de ingreso en planta. El tiempo de demora medio entre estas dos mediciones fue 959 (DE 629) minutos. La presión arterial media disminuyó 7,2 mm Hg en los pacientes que recibieron tratamiento antihipertensivo ( $n = 235$ ) y 5,2 mm Hg en aquellos que no lo recibieron ( $n = 246$ ) ( $p = \text{NS}$ ) mientras que al segundo día el descenso fue de 14,1 mm Hg en los pacientes tratados frente a 10,3 mm Hg en los no tratados ( $p < 0,05$ ). Se objetiva así un descenso fisiológico de la presión arterial en los primeros días del ictus, más pronunciado si se recibe tratamiento hipotensor.



#### **VII.4. Ausencia de descenso nocturno de la presión arterial en la fase aguda del ictus**

La presión arterial diastólica y la media por monitorización ambulatoria fueron mayores en el periodo diurno que en el nocturno un 3% y un 2% respectivamente de manera significativa y la sistólica diurna resultó un 1,5% mayor que la nocturna, de manera no significativa.

Estos datos son similares a los del estudio de Lip en donde encuentran una reducción de la presión arterial sistólica en el periodo nocturno del 2 % y de la diastólica del 3,2 % (Lip GYH, 1997). Sin embargo en ambos trabajos dicho descenso no llega al 10% necesario para considerar a los sujetos "dippers". Existe una pérdida del descenso fisiológico nocturno de la presión arterial en la fase aguda del ictus en probable relación con la hiperactividad simpática existente.

Esta conclusión es apoyada por Yamamoto que describe también la abolición del descenso nocturno de la presión arterial en la enfermedad cerebrovascular, especialmente en casos con múltiples infartos lacunares, hemorragias talámicas, infartos del tegmento pontino y hemorragias pontinas, sugiriendo una lesión específica al sistema nervioso autonómico central (estriado, diencéfalo, mesencéfalo, tegmento pontino y sus fibras conectoras) (Yamamoto Y, 1995). Recientemente este mismo autor describe que pacientes con infartos lacunares previos y que resultan "non-dippers" tras una monitorización ambulatoria de la presión arterial, desarrollan con mayor frecuencia



nuevas lesiones isquémicas silentes o sintomáticas que aquellos que fueron "dippers" (Yamamoto Y, 1998).

En un estudio con 45 ictus hemodinámicos y tromboembólicos, Sander encuentra que sólo el 11,4% de los pacientes presentaron un descenso fisiológico de la presión arterial nocturna mayor al 10%, un 48,6% no presentaron descenso significativo y un 40% presentaron un aumento nocturno. Esto implica una alteración de la regulación bifásica de la presión arterial en la fase aguda del ictus. Los autores encuentran también niveles más elevados de norepinefrina plasmática en los casos con abolición de dicho ritmo circadiano. Los pacientes con infartos insulares presentaron cifras más elevadas de norepinefrina así como alteraciones severas en el ritmo circadiano sugiriendo que los cambios objetivados podrían deberse al ictus per se más que a otros eventos inespecíficos. El análisis del ritmo circadiano de presión arterial en la fase aguda del ictus podría ser de utilidad para determinar el grado de activación simpática y poder predecir el daño potencial que supone para el paciente (arritmias cardíacas, infarto de miocardio, muerte súbita y crisis hipertensivas) (Sander D, 1994).

Algunos autores han defendido también que el estado de "non-dippers" podría relacionarse con la génesis del ictus al encontrar una asociación parenteral de ictus en los pacientes con un ictus actual "non-dippers". Postulan que factores genéticos podrían regular el ritmo de la presión arterial influyendo en el desarrollo del ictus (Maeda Y, 1997).

El significado exacto del estado de "non-dipper" no está claro. La ausencia de caída nocturna de la presión arterial podría simplemente deberse a un estado de



insomnio debido al propio ictus o a la molestia del inflado automático del manguito del monitor (Pickering TG, 1990). Esto supondría una limitación a todos los estudios que emplearan la monitorización ambulatoria como técnica.

Sin embargo, otros autores han postulado que la ausencia del normal "dipping" resultaría en una mayor carga de presión arterial con implicaciones pronósticas, especialmente de daño de órganos diana (Verdecchia P, 1990). El hallazgo de la ausencia de "dipping" en pacientes con ictus agudo requiere posteriores estudios y podría relacionarse con la conocida variación diurna en el inicio del ictus y los infartos de miocardio (Muller JE, 1989).



### **VII.5. Diferencias en los valores de presión arterial según antecedentes de hipertensión arterial previa, tipo de ictus y síndrome neurovascular**

Los pacientes hipertensos y normotensos presentaron similar presión arterial en urgencias pero no así en planta, siendo aquí superiores las cifras de los hipertensos como se ha descrito por otros autores (Wallace JD, 1981 ; Carlberg B, 1991 ; Harper G, 1994a ). Pudiera ser que la presión arterial en los normotensos alcanzara niveles basales de manera más rápida que en los hipertensos puesto que estos últimos precisarían niveles mayores para mantener un adecuado flujo cerebral por alteraciones en su autorregulación debidas a la hipertensión.

Carlberg detecta que la hipertensión arterial previa es el predictor más potente de cifras elevadas de presión arterial a la llegada del enfermo a urgencias con un ictus agudo (Carlberg B, 1991). Sin embargo en dicho estudio se incluyeron pacientes que habían presentado el ictus en la semana previa y no en las previas 24 horas como en nuestro caso por lo que los datos no son comparables.

La presión arterial fue mayor en los casos con infarto completo de la circulación anterior frente al resto de síndromes neurovasculares, probablemente debido al mayor compromiso neurológico con mayor actividad simpática sin poder descartar que lesiones específicas de estructuras cerebrales sean las responsables del aumento de presión por activación simpática o por otros mecanismos neurohumorales. La afectación de la



corteza insular o del estriado se han relacionado con hiperactividad simpática, y podrían ser las responsables de dicho aumento de presión (Sander D, 1994 ; Yamamoto Y, 1995). Los infartos completos de la circulación anterior presentaron mayor mortalidad a los siete y treinta días, así como mayor deterioro funcional al séptimo día y mayor deterioro neurológico al séptimo día y seis meses. Dicha relación ya ha sido descrita por otros autores previamente.

La presión arterial también fue mayor en los ictus hemorrágicos que en los isquémicos, datos ya descritos en estudios previos ( Wallace JD, 1981 ; Carlberg B, 1991 ; Harper G, 1994 a). Lip demuestra esta diferencia con determinaciones manuales y con monitorización ambulatoria de la presión arterial (Lip GYH, 1997). Los ictus hemorrágicos también presentaron mayor mortalidad que los isquémicos a los 30 días y mayor deterioro funcional a los siete días.

La presión arterial presentó una correlación negativa significativa con la severidad del ictus al ingreso medida a través de escalas de déficit como la escala neurológica canadiense y funcionales como el índice de Barthel aunque otros autores no han confirmado este dato (Harper G, 1994 a). Mecanismos centrales, neuroendocrinos o topográficos pueden ser los responsables de este efecto.



## VII.6. Edad

La edad se relacionó positivamente con el deterioro funcional y neurológico de los enfermos al ingreso y con la mortalidad a los treinta días y a los seis meses, indicando una mayor severidad de los ictus en este grupo de enfermos (menor eficacia de circulación colateral, menor tolerancia a la hipoxia tisular, aumento de liberación de factores neurotóxicos) sin poder descartar que ante una misma lesión cerebral los ancianos respondan con un mayor deterioro por una menor reserva funcional.

Los pacientes que fallecieron a los siete días fueron 4 años mayores (no significativo), a los treinta días 4,7 años mayores ( $p < 0,05$ ) y a los seis meses 6,4 (IC 95% 2,2 a 10,7) años mayores ( $p < 0,01$ ). Además la edad fue un predictor independiente de mortalidad a los seis meses (OR 4 ; IC 95% 1,3 a 12,6 ;  $p < 0,05$ ) junto con la temperatura.

Estos resultados son equiparables a los de grandes estudios previos como el Rochester Epidemiology Project (Broderick JP, 1991), el Northern Manhattan Stroke Study (Sacco RL, 1994), el Oxfordshire Community Stroke Project (Dennis MS, 1993) o el Perth Community Stroke Study (Anderson CS, 1994). Lai encuentra también una mayor mortalidad en pacientes con mayor edad que han sobrevivido al menos treinta días tras un ictus ( $p < 0,001$ ) (Lai SM, 1995). Estos datos en concordancia con los nuestros indican que en la mortalidad precoz de un ictus debida fundamentalmente a causas neurológicas influye poco la edad, adquiriendo ésta mayor relevancia en la fase



de complicaciones no neurológicas y de rehabilitación donde la menor reserva funcional de los ancianos o la comorbilidad pueden favorecer una peor evolución.

Solo la presión arterial diastólica con monitorización ambulatoria pero no así el resto de determinaciones de presión arterial o frecuencia cardíaca se correlacionó de manera negativa con la edad demostrando que los mecanismos neurohumorales o de otra índole responsables del aumento de presión arterial están conservados con el envejecimiento. Es conocido que los ancianos presentan de manera habitual cifras mayores de presión arterial sistólica que los jóvenes por disminución de la compliance de los grandes vasos con diastólicas iguales o inferiores, pudiendo explicar los datos de nuestro trabajo. En los ancianos el sistema beta-adrenérgico tiene reducida su actividad, pero no así el alfa-adrenérgico orientando al empleo de esta vía para el aumento de presión arterial. Los mecanismos humorales renina - angiotensina - aldosterona y ACTH - cortisol también están preservados en el envejecimiento, pudiendo estar implicados en la génesis del aumento de presión.



## VII.7. Severidad del ictus

En nuestro estudio la mayoría de los ictus fueron severos al ingreso, puesto que el 50% de la muestra presentó puntuaciones en la escala neurológica canadiense iguales o inferiores a 6,5 indicando afectación severa.

Los ictus con mayor severidad neurológica, presentaron valores medios de presión arterial sistólica, diastólica, media y frecuencia cardiaca determinados por monitorización ambulatoria mayores y también valores mayores de presión arterial diastólica en planta y en urgencias mediante determinaciones manuales. La temperatura en las primeras 24 horas fue también más elevada en los casos con mayor severidad y los casos más severos presentaron también mayor edad.

Los pacientes que fallecieron a los siete y treinta días y a los seis meses presentaron unas puntuaciones en la escala neurológica canadiense al ingreso 2,8 - 2,8 - 3,2 menores que los que no fallecieron y además presentaron mayor deterioro funcional a los siete y treinta días y a los seis meses. Estos datos son compartidos por la mayoría de los estudios pronósticos en el ictus. Anderson encuentra mayor mortalidad en casos con paresia severa y en coma (Anderson CS, 1994), Sacco los describe como aquellos que presentan un síndrome extenso dominante o no dominante o mayor basilar (Sacco RL, 1994). Jørgensen encuentra en su estudio en hemorragias intracerebrales que el predictor más importante de mortalidad y pronóstico funcional es la severidad inicial del ictus (Jørgensen HS, 1995). Toni en un estudio en infartos cerebrales también



detecta menores puntuaciones en la escala neurológica canadiense asociadas a mayor mortalidad y peor pronóstico funcional (Toni D, 1997). Otros estudios también han detectado la severidad del ictus como factor predictor independiente de peor pronóstico (Azzimondi G, 1995 ; Chamorro A, 1998).



### **VII.8. Repercusión de los tratamientos en la fase aguda del ictus sobre los resultados del estudio**

El equipo investigador no realizó ninguna intervención por lo que el tratamiento en la fase aguda fue dispar en cuanto al empleo de antiagregación, anticoagulación e hipotensores. El tratamiento con cualquiera de estos fármacos no se asoció con mayor o menor mortalidad a los siete y treinta días ni a los seis meses ni tampoco con mayor o menor deterioro funcional o neurológico.

Estos resultados no pueden ser interpretados clínicamente puesto que la intención del estudio no fue comprobar su eficacia. Sin embargo, fueron incluidos en los modelos de regresión logística contruidos para valorar si influenciaban los resultados. Ninguno de los tratamientos resultó un predictor independiente de morbilidad ni deterioro funcional ni modificó el modelo resultante.





### **VII.9. Relación entre los valores de presión arterial con la mortalidad y el deterioro funcional**

El principal resultado de nuestro trabajo es que valores elevados de presión arterial en la fase aguda del ictus se asocian con mayor mortalidad a los siete y treinta días y con mayor deterioro funcional a los siete y treinta días, y que esa asociación es independiente de otros factores como edad, sexo, historia de hipertensión o diabetes, presencia de fibrilación auricular, cifras de glucemia, empleo de fármacos hipotensores, temperatura, severidad y tipo de ictus.

Los pacientes con presión arterial media por monitorización ambulatoria igual o mayor a 113 mm Hg presentaron 17,2 y 5,6 veces más posibilidades de fallecer a los siete y treinta días respectivamente y 19,9 y 69,6 veces mayor probabilidad de presentar incapacidad moderada o severa a los siete y treinta días respectivamente. Sin embargo, dicha relación solo se detecta cuando se valoran cifras de presión arterial mediante monitorización ambulatoria y no con determinaciones casuales ni en planta ni en urgencias. La presión arterial a la llegada del enfermo a urgencias con un ictus agudo puede encontrarse excesivamente elevada por el efecto de bata blanca como ha sido descrito (Harper G, 1994 a; Lip GYH, 1997), conllevando a una inapropiada terapia antihipertensiva. Nuestros resultados confirman esa elevación de la presión arterial en urgencias (PAM 7,1 y 9,9 mm Hg mayor en urgencias que en planta con monitorización ambulatoria o con mediciones casuales respectivamente). Al estar interferidos los valores, pueden no ser un correcto reflejo de la situación hemodinámica



del enfermo. Estas mediciones no deberían ser tenidas en cuenta a la hora de diseñar estudios que intenten demostrar qué cifras de presión arterial en la fase aguda del ictus son las que producen menor morbimortalidad, deterioro funcional y daño cerebral.

Estudios previos han intentado evaluar la relación entre los valores de presión arterial con morbimortalidad y deterioro funcional empleando determinaciones casuales en planta o en urgencias con resultados dispares, y algunos autores han defendido la postura de no tratar la hipertensión secundaria a un ictus arguyendo que desciende espontáneamente en las primeras 24 horas no asociándose a mayor morbimortalidad y que un descenso podría comprometer la perfusión cerebral en el área de penumbra aumentando el daño neurológico (Britton M, 1986 ; Corredera E, 1996 ; Strandgaard S, 1996 ). Sin embargo nuestro estudio demuestra que no son las determinaciones aisladas en urgencias de presión arterial (especialmente elevadas) las que predicen mayor morbimortalidad sino las cifras a lo largo de las primeras 24 horas, reflejando no un daño puntual sino mantenido sobre el cerebro, y eliminando el factor de confusión que supone la reacción de estrés del enfermo ante la llegada a urgencias.

Corredera encuentra en un estudio sobre 89 pacientes con enfermedad cerebrovascular que aquellos con presiones arteriales sistólicas y diastólicas mayores al ingreso presentan menor mortalidad y mejor pronóstico funcional a los 14 días (Corredera E, 1996). Sin embargo no se realizó análisis multivariante y las determinaciones de presión arterial fueron únicas. Además los autores excluyeron del estudio a aquellos sujetos que tomaban hipotensores en el mes previo al evento. Esto hace que la muestra esté enormemente sesgada al eliminar a todos los pacientes hipertensos del estudio.



Otros autores han defendido tratar cifras extremas de presión arterial exclusivamente, habitualmente mayores de 220/120 mm Hg o una presión arterial media mayor a 130 mm Hg en ictus isquémicos y 190/110 en hemorragias intracerebrales (Powers WJ, 1993 ; Dandapani BK, 1995 ; Grupo de estudio de las enfermedades cerebrovasculares de la SEN, 1996 ; Lip GYH, 1997 ; Alonso de Leciñana M, 1998).

En nuestro estudio, cifras de presión arterial media iguales o superiores a 113 mm Hg se asociaron con mayor mortalidad y deterioro funcional, y en un estudio reciente similar (Chamorro A, 1998) el descenso farmacológico de la presión arterial entre un 20 y un 30% en ictus agudos se asoció con recuperación completa temprana (OR 2,9 ; IC 95% 1,3 a 6,3). Chamorro incluye 481 ictus isquémicos y evalúa los predictores independientes de recuperación funcional completa empleando como marcador un índice de Rankin entre 0 y 1. La presión arterial se determinó de manera casual al ingreso y a las 7 a.m. de los días 1, 2 y 7. Los predictores independientes de recuperación fueron la severidad del ictus, la ausencia de hipertensión previa, la ausencia de edema cerebral en la tomografía computerizada y el descenso del 20 al 30% en las cifras de presión arterial media al segundo día. 235 casos recibieron tratamiento antihipertensivo en las primeras 24 horas siempre por vía oral (diuréticos 42, calcioantagonistas 44, inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina 70, betabloqueantes 7 o combinaciones 70). Los pacientes tratados farmacológicamente en ese estudio presentaron una presión arterial media en planta de 111,7 mm Hg y en urgencias de 122,1 mm Hg. Esta tendió a normalizarse en todos los casos durante el seguimiento aunque lo hizo de manera más rápida al administrar hipotensores (los investigadores no tomaron parte activa en el tratamiento de los pacientes al igual que en



nuestro estudio). El edema cerebral fue menos frecuente en pacientes con mayor caída de la presión arterial media. En 49 pacientes se observó un descenso mayor al 30% y ésto solo se tradujo en un empeoramiento del ictus en 4 casos. Por el contrario, el ictus evolucionó hacia un mayor deterioro en 51 sujetos con presión arterial media estable. Las cifras de presión arterial en urgencias no presentaron ninguna asociación con la recuperación funcional al igual que ocurre en nuestro estudio. Los autores postulan que la menor incidencia de edema cerebral y la mejor recuperación funcional en pacientes con caída de la presión arterial puede deberse a una mejor presión cerebral de perfusión en el momento en el que el edema cerebral se hace clínicamente relevante. Estos datos están en contradicción con otros estudios que encuentran mayor deterioro a mayor presión arterial pero los autores atribuyen estas diferencias al progresivo descenso de ésta en su estudio al administrar el fármaco por vía oral exclusivamente y a la inclusión de ictus isquémicos exclusivamente. En nuestro estudio, la inclusión de hemorragias e infartos indistintamente no modificó la relación de la presión arterial con la mortalidad y todos los tratamientos fueron administrados por vía oral también. Chamorro y colaboradores concluyen que la actitud expectante actualmente recomendada ante cifras moderadamente elevadas de presión arterial debería ser reconsiderada y analizada en un estudio randomizado en el que se buscara como objetivo su reducción moderada. Nuestros datos apoyan estas últimas conclusiones y sugieren que cifras de presión arterial media inferiores a 130 mm Hg podrían beneficiarse de un tratamiento hipotensor moderado controlado.

Carlberg describe en su estudio en 831 pacientes con ictus isquémico y 85 con hemorrágico que la presión arterial media es un predictor independiente de mortalidad a los treinta días en pacientes con alteración del sensorio pero no en pacientes alertas.



No encuentran justificación a esta diferencia y propugnan la realización de nuevos estudios. La presión arterial solo se determinó de manera casual a la llegada del enfermo. Otros factores predictores fueron la hemiplejia, la edad, la diabetes y la insuficiencia cardiaca (Carlberg B, 1993).

Otro estudio realizado en Finlandia encontró una asociación entre la presión arterial media en las primeras 24 horas con la mortalidad a los 30 días en hemorragias intracerebrales. En este estudio se tomó como presión arterial media la mayor de las primeras 24 horas y no la de urgencias exclusivamente y se describe que aquellos pacientes con determinaciones en los tres cuartiles inferiores presentaron mayor supervivencia que aquellos por encima del tercer cuartil, siendo la supervivencia del 71, 65, 60 y 33 % en los cuatro grupos separados por los cuartiles 118, 132 y 145 mm Hg (Fogelholm R, 1997). En nuestro estudio, cifras de presión arterial media por encima del tercer cuartil se asociaron también a mayor mortalidad y deterioro funcional, pero los cuartiles fueron ligeramente inferiores (92,3 - 101,8 - 113 mm Hg) siendo nuestros datos de supervivencia a los 30 días 91, 78, 83 y 56% respectivamente. Esta diferencia se debe a la metodología diferente de ambos estudios. Los pacientes del estudio de Fogelholm fueron hemorragias intracerebrales que habitualmente presentan unas cifras más elevadas de presión arterial como también se comprueba en nuestro trabajo. Además, se empleó en el análisis la mayor de las determinaciones recogidas en las primeras 24 horas de manera casual y en el nuestro en cambio se recogió la media de todas las determinaciones a lo largo de las primeras 24 horas. Sin embargo, los resultados finales de ambos estudios concuerdan en que cifras de presión arterial por encima del tercer cuartil se asocian a mayor mortalidad. Fogelholm describe otros cinco predictores independientes de mortalidad a los 28 días, el nivel de consciencia al



ingreso, la expansión subaracnoidea de la hemorragia, el desplazamiento de las estructuras de la línea media, la glucemia al ingreso y los vómitos y describe también cuatro predictores independientes de los valores de presión arterial media que son la historia de hipertensión, la edad, la glucemia al ingreso y el volumen del hematoma. En nuestro estudio, la edad y la historia de hipertensión se asociaron a valores de presión arterial en las primeras 24 horas pero no así las cifras de glucemia.

En el trabajo de Toni, la presión arterial sistólica resultó menor al ingreso de manera no significativa en los pacientes que mejoraron a las 48 horas de un ictus isquémico (148 mm Hg en aquellos que mejoraron 1 punto en la escala neurológica canadiense frente a 158 mm Hg en los que no mejoraron,  $p = 0,2$ ), pero ésta solo se determinó en urgencias pudiendo influir en la relación como se ha comentado previamente (Toni D, 1997). En este último estudio, el empleo de una única determinación de presión arterial y el escaso número de casos del grupo que mejoró (34 pacientes mejoraron, 84 se mantuvieron estables y 34 se deterioraron neurológicamente) pudo influir en que no se alcanzara la significación estadística puesto que la diferencia de 10 mm Hg es importante. La presión arterial diastólica no presentó diferencias entre los casos que mejoraron y los que se mantuvieron estables.

Otros autores encuentran una curva en J entre las cifras de presión arterial y la mortalidad, presentando menor mortalidad aquellos con sistólicas entre 160 y 199 mm Hg (Mbala-Mukendi M, 1995 ; M'Buyamba-Kabangu JR, 1995) aunque de nuevo solo se consideró la presión arterial a la llegada del enfermo a urgencias. Sin embargo estos dos últimos trabajos están expuestos a numerosas críticas porque fueron retrospectivos,



analizaron solo una determinación aislada, y no se realizó tomografía axial computerizada cerebral en la mayoría de los casos, desconociendo el tipo de ictus.

En otros estudios la presión arterial no se relacionó con mortalidad pero siempre considerando exclusivamente valores en urgencias (Sacco RL, 1994 ; Jørgensen HS, 1994 ; López-González FJ, 1998). En el artículo de Sacco no se describen las cifras de presión arterial en la fase aguda del ictus y se centra más en el pronóstico vital a largo plazo (1 a 5 años) sobre el que ésta no tiene gran repercusión en la fase aguda. En nuestro estudio se demuestra como los valores de presión arterial en la fase aguda son solo predictores de mortalidad a los siete y treinta días pero no así a los seis meses, existiendo a dicho nivel otros factores más importantes. La mortalidad relacionada con la presión arterial en la fase aguda estaría más relacionada con causas neurológicas (sobre las que influye al poder aumentar el edema cerebral o resultar en hipoperfusión) mientras que la mortalidad en fases posteriores se relacionaría con el deterioro funcional residual y sus complicaciones. El trabajo de Jørgensen describe que cifras elevadas de presión arterial sistólica pero no de diastólica se asocian con una menor incidencia de deterioro neurológico precoz pero no así tardío. La presión arterial sistólica en los pacientes que se deterioraron fue 160 mm Hg y en aquellos que no lo hicieron fue 164,6 mm Hg. Cuando se dividió la muestra en dos grupos, en aquellos que ingresaron en las primeras 12 horas del ictus los valores de sistólica en los que se deterioraron fueron 156 mm Hg y 170 mm Hg en los que no se deterioraron ( $p < 0,001$ ). El número de sujetos es elevado, 868, pero de nuevo solo se determinó la presión arterial en urgencias, se incluyeron casos de hasta siete días de evolución del ictus a su llegada a urgencias y no se estudió la mortalidad ni la situación funcional a medio plazo. Los autores no describen cómo se determinó la presión arterial y en la propia discusión,



recogen que sus hallazgos están en contraposición a los de otros autores como Dávalos o Britton.

Britton encuentra en una muestra de 388 ictus no seleccionados una mortalidad del 30% en aquellos con presión arterial mayor o igual a 200/115 mm Hg frente a una mortalidad del 14% en aquellos con presiones menores (Britton M, 1990). Sin embargo los autores no realizan un análisis multivariante para evitar elementos de confusión y realizan una única medición manual de la presión arterial.

Dávalos describe en una muestra de 98 pacientes con ictus isquémico de menos de ocho horas de evolución una relación independiente entre los valores de presión arterial sistólica y el riesgo de deterioro neurológico medido por la reducción en al menos 1 punto en la escala neurológica canadiense en las primeras 48 horas desde la inclusión (Dávalos A, 1990). El 40,8% de los casos presentaron deterioro neurológico. Los autores consideraron el periodo de 48 horas al ser el que refleja mejor el deterioro neurológico puro (edema cerebral, transformación hemorrágica, aumento de la isquemia), aumentando a partir de ese momento el deterioro por causas extraneurológicas (infección, cambios metabólicos, hipotensión, insuficiencia cardiaca o respiratoria, etc).

En un estudio prospectivo español sobre 203 hemorragias cerebrales, la presión arterial en urgencias no fue predictora de peor funcionalidad al alta, medida con el índice de Rankin. Solo la edad, la hiperglucemia al ingreso y el tamaño de la hemorragia se asociaron con mortalidad. Los casos con índice de Rankin entre 0 y 1 al alta tuvieron una presión arterial sistólica y diastólica de 170,7/101,8 mm Hg, aquellos entre 2 y 3



tuvieron por presión arterial 174,8/102,4 mm Hg y aquellos entre 4 y 5 169,5/ 98,3 mm Hg (López-González FJ, 1998). Sin embargo en dicho estudio no se describe el tiempo desde el inicio del ictus a la toma de presión arterial en cada grupo, no se describen los días de estancia de los pacientes y se realiza una única toma al ingreso. La mayoría de estudios previos describen cifras tensionales superiores a mayor severidad inicial del ictus y sorprende que en este estudio las cifras de las hemorragias más severas sean menores.

En un estudio retrospectivo, Dandapani encuentra que cifras de presión arterial media iguales o mayores a 145 mm Hg al ingreso o mayores o iguales a 125 mm Hg entre las dos y seis primeras horas se asocian a mayor mortalidad y morbilidad en 87 pacientes con hemorragia intracerebral admitidos en las primeras ocho horas (Dandapani BK, 1995). Los pacientes recibieron tratamiento antihipertensivo con calcioantagonistas o nitroprusiato sódico cuando presentaron cifras superiores a 170/100 mm Hg. Aunque el estudio fue retrospectivo y no se realizó análisis multivariante los autores defienden que el descenso moderado de la presión arterial en las primeras 6 horas hasta valores de presión media inferiores a 125 mm Hg previene los eventos adversos probablemente al disminuir el resangrado, el edema cerebral o el daño de otros órganos diana.

Terayama revisa 1701 casos con hemorragia intracerebral (776 putamen, 538 tálamo, 153 subcortical, 110 cerebelo, 124 pontina). La presión arterial media fue mayor en los pacientes que fallecieron en las hemorragias de putamen y tálamo, pero no así en las otras tres aunque se observó una tendencia en las pontinas (Terayama Y, 1997). Los autores indican que cifras de presión arterial media superiores a 136 mm Hg



denotan un pobre pronóstico y advierten de la importancia de la localización de la lesión así como de su volumen para entender su evolución. Opinan que el tamaño del hematoma en las putaminales y talámicas podría influir indirectamente en el centro vasopresor del tronco causando hipertensión al ingreso. Además, grados mayores de hipertensión podrían aumentar el volumen del hematoma aunque esto no ocurrió en las hemorragias pontinas, cerebelosas y subcorticales.

En otro estudio sobre 103 pacientes con hemorragia intracerebral (Brott T, 1997), la presión arterial al ingreso (200 mm Hg de media) no resultó un predictor independiente de crecimiento de la hemorragia a las 20 horas. Sin embargo los autores no estudian el efecto de la presión arterial sobre la mortalidad y el deterioro funcional posterior sabiendo que ésta puede actuar también sobre el área de penumbra que rodea al hematoma y sobre la presión de perfusión cerebral además de sobre el crecimiento del hematoma para aumentar el deterioro neurológico al aumentar el área de isquemia. Sin embargo, Fujii en un trabajo sobre 419 hemorragias intracerebrales describe que el agrandamiento del hematoma sí se relaciona con los valores de la presión arterial sistólica (no de manera independiente) aunque las mediciones de presión se realizaron antes en el tiempo de evolución del ictus en los casos que progresaron. Sin embargo este estudio al ser retrospectivo está expuesto a mayores críticas y tampoco evalúa el efecto de la presión arterial sobre mortalidad y deterioro funcional (Fujii Y, 1994). Kazui encuentra en 186 casos que los pacientes diabéticos con cifras de presión arterial mayores o iguales al ingreso a 200 mm Hg presentan de manera independiente con mayor frecuencia agrandamiento del hematoma intracerebral en las primeras 120 horas (Kazui S, 1997). Los datos de estos tres estudios son contradictorios, aunque los diseños y los tiempos de evaluación del desarrollo de la progresión de la hemorragia



son diferentes por lo que serán necesarios trabajos más amplios que clarifiquen este campo. Adams en una excelente revisión del efecto de la presión arterial en la fase aguda de una hemorragia defiende que aunque algunos estudios han encontrado un asociación entre hipertensión y muerte o deterioro funcional, no se ha podido demostrar causalidad de la misma. La hipertensión en la fase aguda de una hemorragia parece reflejar según Adams más la severidad de la enfermedad que una contribución a una pobre evolución de la misma (Adams RE, 1997).

Una de las principales críticas al tratamiento de la hipertensión en la fase aguda del ictus es el defendido por Phillips según el cual no existe evidencia convincente de que el rápido descenso de la presión arterial beneficia a los enfermos mientras que se han descrito casos en la literatura de deterioro neurológico asociado a caídas en la presión aunque el mismo autor reconoce que no se midió flujo cerebral en estos casos asumiendo una relación entre deterioro y caída de presión arterial empírica y que no existen datos acerca de la frecuencia con que esto ocurre en la práctica clínica (Jansen PA, 1987 ; Barry DI, 1989 ; Phillips SJ, 1994).

En el estudio de Chamorro, menos del 1 % de la población tratada con hipotensores presentó deterioro neurológico asociado al mismo (Chamorro A, 1998). Son sin embargo necesarios nuevos ensayos que confirmen si el descenso moderado lento de cifras elevadas de presión arterial en las primeras 48 horas es beneficioso como se desprende de los últimos estudios.

Se podría objetar que se han incluido en el estudio ictus isquémicos y hemorrágicos conjuntamente a pesar de que los efectos clínicos de la presión arterial



elevada podrían ser diferentes en ambos grupos (Caplan L, 1998). Sin embargo en el análisis multivariante el tipo de ictus no fue un predictor independiente ni modificó el modelo de regresión. La severidad inicial del ictus fue similar en ambos grupos y en ambos grupos cifras elevadas de presión arterial se asociaron a mayor mortalidad y deterioro funcional aunque éstas fueron mayores de manera global en los ictus hemorrágicos. En estudios previos, cifras elevadas de presión arterial se asociaron también con mortalidad a los 30 días tanto en ictus isquémicos como en hemorrágicos (Carlberg B, 1993) con disminución de nivel de consciencia.

Aunque los datos discutidos son contradictorios, los últimos estudios bien diseñados parecen indicar que cifras más elevadas de presión arterial sí parecen relacionarse de manera independiente con un peor pronóstico funcional y una mayor mortalidad. Los valores actualmente recomendados de tratamiento de la hipertensión arterial en la fase aguda del ictus están incluidos dentro del grupo de pacientes que tiene un peor pronóstico en estos trabajos. Sin embargo son necesarios nuevos y más amplios estudios randomizados doble ciego que permitan consolidar estos hallazgos, valorando todos los factores de confusión posible (tiempo de evolución del ictus, comorbilidad, tratamiento intercurrente, severidad, complicaciones neurológicas y extraneurológicas, tipo, tamaño y localización de la lesión, determinaciones analíticas, constantes vitales). Existe suficiente evidencia para desarrollar ensayos clínicos que consigan descensos moderados de las cifras tensionales en la fase aguda del ictus.



## VII.10. Temperatura y mortalidad y deterioro funcional

Otro hallazgo de nuestro estudio es que cifras elevadas de temperatura en las primeras 24 horas (iguales o mayores a 38 grados centígrados) fueron un predictor independiente de mortalidad a los siete y treinta días y a los seis meses. El diseño del trabajo no permite conocer si el origen de la hipertermia fue central por el daño cerebral o secundario a un proceso infeccioso. Estos resultados están de acuerdo con estudios previos donde la hipertermia fue también un predictor de morbimortalidad o déficit neurológico (Castillo J, 1994 ; Azzimondi G, 1995 ; Reith J, 1996 ; Ginsberg MD, 1998 ; Castillo J, 1998 ), recomendando que la fiebre sea combatida de manera intensiva en el ictus agudo hasta valores iguales o inferiores a 37° C.

En modelos experimentales de isquemia cerebral, la hipertermia moderada es un factor que incrementa la lesión cerebral y el volumen del tejido infartado (Minamisawa H, 1990 ; Ginsberg MD, 1992 ; Kim Y, 1996 ; Chen H, 1991). La hipertermia facilita la transformación del área de penumbra en infarto y acelera el desarrollo de la necrosis isquémica (Minamisawa H, 1990 ; Chen H, 1991 ; Kim Y, 1996).

En el estudio de Azzimondi, se recogió la máxima temperatura durante los primeros siete días tras el ictus que como media fue 38,3 °C. La fiebre apareció en el primer día en el 15% de los pacientes y en el segundo día en el 49%. El presentar fiebre superior a 37,9°C durante los primeros siete días supuso una posibilidad 3,4 veces mayor de fallecer a los 30 días (Azzimondi G, 1995). En nuestro trabajo la odds ratio de



fallecimiento a los 30 días fue 18,7 (IC 95% 2,8 a 123,4). El amplio intervalo de confianza probablemente debido al número de pacientes hace prudente escoger como dato clínicamente relevante el menor de los intervalos de confianza. Nuestro dato estaría así cercano al de Azzimondi (2,8 frente a 3,4 de odds ratio).

Reith describe que los ictus con temperatura al ingreso mayor a 37,5 °C presentan mayor mortalidad independientemente de otros factores de confusión entre los que se incluyeron las infecciones y el tamaño y severidad del ictus y que por cada grado centígrado que aumenta la temperatura corporal al ingreso, el riesgo de peor pronóstico (muerte o situación funcional) aumenta 2,2 veces (Reith J, 1996). Los autores defienden que la causa de la hiperpirexia en su estudio probablemente sea central debido al corto tiempo desde el inicio del ictus a la determinación en urgencias (2-4 horas) siendo poco probable el desarrollo de una infección oportunista en tan poco tiempo. Sin embargo los autores no tuvieron en cuenta los casos que pudieran tener una infección antes del desarrollo del ictus, aunque defienden que el escaso número posible no debería influir en sus resultados. En su estudio controlaron la temperatura de la habitación y los valores de temperatura resultaron similares en verano y en invierno. Acerca de los mecanismos que relacionarían la temperatura con el pronóstico, Reith especula que el efecto de ésta se ejercería sobre el área de penumbra aumentando la tasa metabólica y aumentando la acumulación de lactato inducida por la isquemia, aumentando el daño neuronal. Es conocido que la hipotermia atenúa la liberación de glutamato y la producción de radicales libres tras la isquemia, ambos implicados en la muerte neuronal tardía. Los autores defienden un tratamiento enérgico de la hipertermia independientemente del tratamiento de las infecciones.



Ginsberg en una revisión del tratamiento de la hipertermia en el ictus, describe que ésta actúa a través de diferentes mecanismos para agravar la isquemia, entre los que se encuentran el aumento en la liberación de neurotransmisores, la hiperproducción de radicales libres de oxígeno, la ruptura más extensa de la barrera hematoencefálica, el aumento en el número de depolarizaciones isquémicas potencialmente dañinas en el área de penumbra, disfunción en la recuperación del metabolismo energético, aumento de la inhibición de las proteinquinasas y empeoramiento de la proteólisis del citoesqueleto (Ginsberg MD, 1998).

En un estudio reciente (Castillo J, 1998) se ha descrito que la hipertermia en las primeras 24 horas exclusivamente, se asocia con una mal pronóstico y que cuanto antes ocurre la elevación de la temperatura peor es el pronóstico. De 260 pacientes con infarto cerebral 60,8% presentaron hipertermia definida como temperatura axilar mayor a 37,°C en las primeras 72 horas, identificándose causa infecciosa en el 57,6% de las mismas. La mortalidad fue del 1% en los normotérmicos y del 15,8% en los hipertérmicos a los tres meses ( $p < 0,001$ ). Solo la hipertermia desarrollada en las primeras 24 horas se asoció de manera independiente a un mayor volumen del infarto (OR 3,23), a un mayor déficit neurológico (OR 3,06) y a mayor dependencia (OR 3,41). La causa infecciosa de la hipertermia no se asoció a peor pronóstico ni a mayor volumen de infarto.

Estudios experimentales han demostrado que cuando la hipertermia coincide con el inicio de la isquemia se producen mayores lesiones (Chen H, 1991) y que la hipotermia solo produce beneficios cuando se instaura simultáneamente a la isquemia



pero no horas más tarde (Chopp M, 1991). Markarian demostró los mejores resultados en isquemia focal cuando la hipotermia se aplicó dentro de los primeros 30 minutos y duró tres horas (Markarian GZ, 1996).

Todos los resultados de estos estudios avalan el tratamiento intensivo de la hipertermia desde la instauración del ictus incluso ante elevaciones mínimas de la temperatura intentando mantener la temperatura corporal entre 36,7 y 37°C y han conducido a la realización de ensayos clínicos con tratamiento hipotérmico moderado, el más reciente de ellos mostrando un beneficio en el control de la hipertensión intracraneal y una posible mejoría en la mortalidad en pacientes con ictus extensos aun a costa de un mayor número de neumonías nosocomiales, trombopenia y elevaciones en amilasa y lipasa plasmática (Schwab S, 1998). En este estudio 25 pacientes con un infarto severo en territorio de cerebral media fueron tratados con moderada hipotermia (33 - 34°C durante 48-72 horas) con posterior recalentamiento progresivo en 24 horas. Se mantuvo la presión cerebral de perfusión por encima de 70 mm Hg gracias a la hipotermia. 11 pacientes fallecieron (44%) y de los vivos, el índice de Barthel fue 70, parámetros mejores que los de sujetos con ictus semejantes no randomizados (mortalidad 78% e índice de Barthel 60). La mayoría de las muertes se produjeron en la fase de recalentamiento por efecto rebote de la presión intracraneal produciendo herniaciones cerebrales, siendo considerada ésta la fase crítica de la hipotermia.

Es necesario que se desarrollen nuevos ensayos clínicos en este campo para determinar el beneficio del tratamiento hipotérmico, especialmente en las primeras seis horas, todavía no recomendado fuera del campo de la investigación (Alonso de Leciñana M, 1998).



## VIII. RESUMEN



Los valores de presión arterial se encuentran habitualmente elevados sobre las cifras habituales para cada paciente en la fase aguda del ictus y descienden gradualmente hasta los niveles basales durante los primeros siete días. Sin embargo existe todavía controversia sobre cuáles son los valores en las primeras horas que permiten una mejor perfusión del área lesionada sin aumentar el edema perilesional, determinando un mejor pronóstico vital y funcional, y sobre si dichos valores de presión arterial deben ser tratados farmacológicamente y en qué medida. Diferentes estudios previos han descrito resultados contradictorios empleando determinaciones casuales de presión arterial con esfigmomanómetro de mercurio a la llegada del enfermo a urgencias. Estas pueden verse influidas por la reacción de estrés del enfermo ante el ingreso o ante la toma de presión, por la variabilidad asociada a la técnica de la medición o por condiciones ambientales y pueden no ser un correcto reflejo de la situación hemodinámica del enfermo a lo largo de las primeras horas de evolución de la enfermedad.

La monitorización ambulatoria de la presión arterial es un instrumento útil en la valoración de la presión arterial en pacientes con ictus agudo, ha demostrado reducir la respuesta presora asociada al entorno médico, reduce la variabilidad y el sesgo asociado a la medición casual aportando un mayor número de determinaciones.

Mediante este estudio se pretendió describir los valores de presión arterial en la fase aguda del ictus y su relación con mortalidad y deterioro funcional a los siete y



treinta días y a los seis meses, valorando si esa relación era independiente de otros factores.

Se incluyeron 103 pacientes consecutivos con un primer episodio de ictus de menos de veinticuatro horas de evolución que acudieron al servicio de urgencias del Complejo Hospitalario de Albacete entre enero de 1997 y junio de 1998 y que fueron ingresados. Se recogieron datos de filiación y antecedentes personales, se realizó un electrocardiograma, glucemia al ingreso, y una tomografía computerizada cerebral en los primeros siete días.

La severidad neurológica y funcional se determinaron mediante la escala neurológica canadiense y los índices de Barthel y Rankin al ingreso, a los siete y treinta días y a los seis meses, así como la mortalidad. A todos los pacientes se les realizó un monitorización ambulatoria de la presión arterial tras su llegada a urgencias con un monitor oscilométrico modelo SpaceLabs 90207 programado para realizar mediciones cada quince minutos en el periodo diurno y nocturno. Se determinaron las cifras de presión arterial casuales en urgencias y en planta cada ocho horas con esfigmomanómetro de mercurio así como la temperatura máxima en planta y el tratamiento administrado. No se realizó ninguna intervención sobre la muestra.

Se excluyeron del análisis 10 casos por problemas del monitor o en el seguimiento. La edad media de los incluidos fue 71,6 años, 55 hombres y 38 mujeres. 54,8% hipertensos y 21,5% diabéticos. La puntuación media en la escala neurológica canadiense al ingreso fue 32,3 y la glucemia 157,8. 22% presentaron fibrilación auricular al ingreso. La tomografía axial computerizada cerebral determinó 24,1% ictus



hemorrágicos y 75,9% isquémicos no siendo posible realizar dicha prueba en 10 pacientes. 52,7% recibieron algún tipo de tratamiento hipotensor en las primeras 24 horas. La temperatura máxima media resultó 37°C (DE 0,6). 11 pacientes (11,8%) fallecieron al séptimo día, 21 (23,6%) a los treinta días y 27 (29%) en los primeros seis meses. La media del índice de Barthel a los siete días y a los seis meses fue 43,6 y 76,4 respectivamente. La mediana del índice de Rankin a los siete y treinta días y a los seis meses fue 4, 3 y 2 puntos respectivamente. Las determinaciones de presión arterial sistólica, diastólica y media por monitorización ambulatoria fueron 144,3 (DE 20,9), 80,5 (DE 14,2) y 103,1 (DE 14,7) mm Hg respectivamente. La frecuencia cardiaca fue 75,9 (DE 15,3) latidos por minuto. La presión arterial sistólica y diastólica en urgencias y en planta con determinaciones casuales fueron 155,4/87,6 y 142,2/79,4 mm Hg.

La presión arterial media por monitorización ambulatoria fue 10,5, 8,1 y 6,9 mm Hg mayor en los pacientes que fallecieron a los siete y treinta días y a los seis meses respectivamente ( $p < 0,05$ ). Los casos con presión arterial media a la derecha del tercer cuartil (113 mm Hg) presentaron un aumento de mortalidad en dichos periodos del 19, 27,8 y 19,2% respectivamente. La presión arterial media fue también 10,9 y 6,5 mm Hg mayor en los casos con mayor deterioro funcional a los siete ( $p < 0,01$ ) y treinta ( $p < 0,05$ ) días respectivamente.

Los predictores independientes de mortalidad a los siete días fueron por regresión logística la presión arterial media igual o mayor a 113 mm Hg (OR 5,6 ;  $p < 0,01$ ) y la temperatura igual o mayor a 38°C (OR 18,7 ;  $p < 0,01$ ) ; a los treinta días la presión arterial media igual o mayor a 113 mm Hg (OR 17,3 ;  $p < 0,05$ ) y la temperatura



igual o mayor a 38°C (OR 26,8 ;  $p < 0,01$ ) ; a los seis meses la edad mayor a 75 años (OR 4 ;  $p < 0,05$ ) y la temperatura igual o mayor a 38°C (OR 26,7 ;  $p < 0,01$ ).

Los predictores independientes de mayor deterioro funcional a los siete días fueron la presión arterial media igual o mayor a 113 mm Hg (OR 5,8 ;  $p < 0,05$ ) y la escala neurológica canadiense al ingreso menor o igual a 6,5 (OR 19,9 ;  $p < 0,001$ ) ; a los treinta días la presión arterial media igual o mayor a 113 mm Hg (OR 7,4 ;  $p < 0,05$ ) y la escala neurológica canadiense menor o igual a 6,5 (OR 69,6 ;  $p < 0,001$ ). No se detectó ninguna asociación independiente entre las cifras de presión arterial casual en planta o en urgencias con la mortalidad o el deterioro funcional.

Como conclusión, cifras elevadas de presión arterial determinadas por monitorización ambulatoria pero no en urgencias ni en planta de manera casual se asocian a mayor mortalidad y deterioro funcional a los siete y treinta días y a los seis meses. La hipertermia y la severidad neurológica son también predictores independientes de eventos adversos en los primeros treinta días de un ictus agudo.



## IX. CONCLUSIONES



1. La presión arterial en las primeras 24 horas de un ictus determinada mediante monitorización ambulatoria es un predictor independiente de mortalidad y deterioro funcional a los siete días, treinta días y a los seis meses, mientras que la presión arterial en urgencias y en planta cada ocho horas durante las primeras 24 horas mediante determinaciones casuales con esfigmomanómetro de mercurio no lo es. Pacientes con presión arterial media igual o mayor a 113 mmHg en las primeras 24 horas de un ictus presentan una probabilidad de fallecer a los siete días, treinta días y a los seis meses un 19, 27,8 y 19,2% mayor respectivamente que aquellos con presiones menores y podrían beneficiarse de un tratamiento hipotensor moderado, en lugar de tratarse únicamente valores superiores a 130 mmHg como se recomienda en la actualidad.
2. Los ictus con mayor déficit neurológico y con mayor incapacidad funcional tienen temperaturas más elevadas durante las primeras 24 horas. La temperatura en las primeras 24 horas de un ictus agudo es además predictora independiente de mortalidad a los siete días, treinta días y a los seis meses y se relaciona positivamente con un mayor deterioro funcional a los siete días. El tratamiento enérgico de la hipertermia en las primeras 24 horas de un ictus es recomendable.
3. La monitorización ambulatoria de la presión arterial es un instrumento útil, válido y con mínimos riesgos en el estudio de la presión arterial en la fase aguda del ictus.



4. Las cifras de presión arterial son mayores a la llegada del enfermo a urgencias empleando determinaciones casuales que en planta bien mediante monitorización ambulatoria o mediante determinaciones casuales cada ocho horas durante las primeras 24 horas. Son más elevadas en pacientes previamente hipertensos, en los infartos completos de la circulación anterior como síndrome neurovascular y en las hemorragias cerebrales. Además, la presión arterial en la fase aguda de los ictus aumenta a medida que aumenta el déficit neurológico y la incapacidad funcional. Ictus más severos presentan cifras de presión arterial más elevadas en las primera 24 horas
5. En la fase aguda del ictus se pierde el descenso fisiológico de la presión arterial durante el periodo nocturno y la variabilidad de la presión arterial es mayor durante el periodo diurno sin que ello se asocie a mayor mortalidad o deterioro funcional. La diabetes mellitus es la única enfermedad dentro de los antecedentes cardiovasculares asociada a la pérdida del descenso fisiológico pudiendo deberse a una alteración en el sistema nervioso autónomo.
6. El deterioro funcional, deterioro neurológico y la mortalidad especialmente a largo plazo secundarios a un ictus son mayores a medida que aumenta la edad siendo ésta un predictor independiente de mortalidad a los seis meses.



7. La mortalidad y el deterioro funcional es mayor en los ictus hemorrágicos que en los isquémicos a pesar de presentarse con igual severidad inicial y en aquellos que se presentan con un síndrome neurovascular tipo infarto completo de la circulación anterior probablemente por reflejar un estado de severidad.

## X. BIBLIOGRAFIA



## X. BIBLIOGRAFIA



1. Adams RE, Powers WJ. Management of hypertension in acute intracerebral hemorrhage. *Crit Care Clin* 1997; 13: 131-161.
2. Alonso I, Regidor E, Rodríguez C, Gutiérrez-Fisac JL. Principales causas de muerte en España, 1992 *Med Clin (Barc)*. 1996; 107: 441-445.
3. Alonso de Leciñana M, Díez-Tejedor E, Frank A. Fisiopatología de la isquemia cerebral. En : Castillo J, Martínez-Vila, eds. *Trombosis, fármacos antitrombóticos y enfermedad cerebrovascular*. Barcelona : Gráfica Boada; 1995: 413-425.
4. Alonso de Leciñana M, Egido JA. Manejo del infarto cerebral en fase aguda. *Neurología* 1998; 13 (Supl 3): 13-23.
5. Alter M, Friday G, Lai SM, O'Connell J, Sobel E. Hypertension and risk of stroke recurrence. *Stroke* 1994; 25: 1605-1610.
6. Alvarez Sabín J. Escalas de valoración. En: Castillo Sánchez J, Alvarez Sabín J, Martí-Vilalta JL, Martínez Vila F, Matías-Guiu J, editores. *Enfermedades vasculares cerebrales*. Barcelona : JR Prous SA : 1995 : 47-54.
7. Amar K, Wilcock GK, Scott M. The diagnosis of vascular dementia in the light of the new criteria. *Age Ageing* 1996; 25: 51-55.
8. Anderson CS, Jamrozik KD, Broadhurst RJ, Stewart-Wynne EG. Predicting survival for 1 year among different subtypes of stroke. Results from the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 1994; 25: 1935-1944.
9. Antivalle M, Lattuada S, Salvaggio A, Paravicini M, Rindi M, Libretti A. Placebo effect and adaption to noninvasive monitoring of BP. *J Hum Hypertens* 1990; 4: 633-637.
10. Arboix A, Massons J, Oliveres M, García L, Titus F. Mortalidad en la fase aguda de la enfermedad cerebrovascular: registro de la Alianza-Hospital Central de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 529-533.



- 11.Arboix A, Martí-Vilalta JL. Formas clínicas y factores pronósticos de isquemia cerebral. *Rev Clin Esp* 1996; 196(monográfico 3): 6-9.
- 12.Association for the Advancement of Medical Instrumentation. American National Standard for non-automated sphygmomanometers. Arlington, Virginia: ANSI/AAMIU, SP9; 1986.
- 13.Azzimondi G, Bassein L, Nonino F, Fiorani L, Vignatelli L, Re G, D'Alessandro R. Fever in acute stroke worsens prognosis: a prospective study. *Stroke* 1995; 26: 2040-2043.
- 14.Bamford J, Dennis M, Sandercock P, Burn J, Warlow C. The frequency, causes and timing of death within 30 days of a first stroke: The Oxfordshire Community Stroke Project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 824-829.
- 15.Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337: 1521-1526.
- 16.Banegas Banegas JR, Rodríguez Pérez P, Rodríguez Artalejo F, Martín Moreno JM, González Enríquez J. Mortalidad por enfermedades cardiovasculares en España: ¿hacia dónde vamos?. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 486-489.
- 17.Barberger-Gateau P, Commenges D, Gagnon M, Letenneur L, Sauvel C, Dartigues JF. Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 1129-1134.
- 18.Barrado-Lanzarote MJ, de Pedro-Cuesta J, Almazán-Isla J. Stroke mortality in Spain 1901-1986. *Neuroepidemiology* 1993 ; 12: 148-157.
- 19.Barry DI. Cerebrovascular aspects of antihypertensive treatment. *Am J Cardiol* 1989; 63: 14C-18C.



20. Batjer HH. Cerebrovascular disease. Philadelphia : Lippincott-Raven publishers, 1997.
21. Baztán Cortés JJ, González Montalvo JI, del Ser Quijano T. Escalas de actividades de la vida diaria. En: del Ser Quijano T, Peña-Casanova J, editores. Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia. Barcelona: JR Prous SA, 1994: 137-164.
22. Bergner M, Bobbit RA, Pollard WE, Martin DP, Gilson BS. Sickness Impact Profile: Validation of a Health Status measure. *Medical Care* 1976; 14: 57-67.
23. Bermejo F, Gabriel R, Morales JM. Stroke and TIA in old people in four districts of Madrid, Spain : data from a population based study. *Neuroepidemiology* 1993; 12: 121-124.
24. Betz AL. Therapeutic window. *Stroke* 1993; 24 (suppl I): 38-40.
25. Brainin M, Czvitkovits B, Seiser A, Pauly E. Stroke subtype is an age-independent predictor of early and late stroke mortality. The Klosterneuburg Stroke Data Bank. *J Neurol* 1991 (suppl): 113-115.
26. Britton M, Carlsson A, De Faire U. Blood pressure course in patients with acute stroke and matched controls. *Stroke* 1986; 17: 861-864.
27. Britton M, Carlsson A. Very high blood pressure in acute stroke. *J Intern Med* 1990; 228: 611-615.
28. Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM, Frye RL, Whisnant JP. Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence, and mortality. *Stroke* 1991; 23: 1250-1256.
29. Broderick JP, Brott T, Duldner J. Volume of intracerebral hemorrhage : A powerful and easy-to-use predictor of 30 day mortality. *Stroke* 1993; 24: 987-990..



30. Bronner LL, Kanter DS, Manson JE. Primary prevention of stroke. *N Eng J Med* 1995; 333: 1392-1400.
31. Brott T, Reed RL. Intensive care for acute stroke in the community hospital setting: the first 24 hours. *Stroke* 1989; 20: 694-697.
32. Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, Spilker J et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997; 28: 1-5.
33. Brown GE. Daily and monthly rhythm in the blood pressure of a man with hypertension: a three year study. *Ann Intern Med* 1930; 1117-1189.
34. Calhoun DA, Oparil S. Treatment of hypertensive crises. *N Eng J Med* 1990; 323: 1177-1183.
35. Candelise L, Pinardi G, Aritzu E, Musicco M. Telephone interview for stroke outcome assessment. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 341-343.
36. Caplan L. Intracerebral hemorrhage revisited. *Neurology* 1998; 38: 624-627.
37. Carlberg B, Asplund K, Hägg E. Factors influencing admission blood pressure levels in patients with acute stroke. *Stroke* 1991; 22: 527-530.
38. Carlberg B, Asplund K, Hägg E. The prognostic value of admission blood pressure in patients with acute stroke. *Stroke* 1993; 24: 1372-1375.
39. Carlsson A, Britton M. Blood pressure after stroke : a one-year follow-up study. *Stroke* 1993; 24: 195-199.
40. Castillo J, Martínez F, Leira R, Prieto JM, Lema M, Noya M. Mortality and morbidity of acute cerebral infarction related to temperature and basal analytic parameters. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 56-71.



- 41.Castillo J, Aldrey JM. Síndromes neurovasculares. En : Castillo Sánchez J, Alvarez Sabín J, Martí-Vilalta JL, Martínez Vila F, Matías-Guiu J edits. Enfermedades vasculares cerebrales. Barcelona : J.R. Prous SA: 1995 : 12-19.
- 42.Castillo J, Dávalos A, Marrugat J, Noya M. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 2455-2460.
- 43.Chamorro A, Vila N, Ascaso C, Elices E, Schonewille W, Blanc R. Blood pressure and functional recovery in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 1850-1853.
- 44.Chen H, Chopp M, Welch KMA. Effect of mild hyperthermia on the ischemic infarct volume after middle cerebral artery occlusion in the rat. *Neurology* 1991; 41: 1133-1135.
- 45.Chopp M, Chen H, Dereski MO, García JH. Mild hypothermia intervention after graded ischemic stress in rats. *Stroke* 1991; 22: 37-43.
- 46.Coats AJS, Conway J, Sleight P. Ambulatory monitoring : clinical trial size and precision. *J Hypertens* 1989; 7 (suppl 6): S357. (Abstract).
- 47.Corredera E, Castillo J, Naveiro J, Flores JM, Sesar A, Noya M. Valor pronóstico y evolución de la tensión arterial en la fase aguda de la enfermedad cerebrovascular. *Rev Neurol (Barc)* 1996; 24: 187-189.
- 48.Cotè R, Hachinski VC, Shurvell BL, Norris IW, Wolfson C. The Canadian Neurological Scale : a preliminary study in acute stroke. *Stroke* 1986; 17: 731-737.
- 49.Cotè R, Battista RN, Wolfson C, Boucher J, Adam J, Hachinsky V. The Canadian neurological scale: validation and reliability assessment. *Neurology* 1989; 5: 638-643.
- 50.Cruz Jentoft AJ. Evaluación de la función física en el anciano. En: *MEDICINE*. Madrid: IDEPSA, 1991: 3326-3331.
- 51.D'Olhaberriague L, Litvan I, Mitsias P, Mansbach HH. A reappraisal of reliability and validity studies in stroke. *Stroke* 1996; 27: 2331-2336.



52. Dandapani BK, Suzuki S, Kelley RE, Reyes-Iglesias Y, Duncan RC. Relation between blood pressure and outcome in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1995; 26: 21-24.
53. Dávalos A, Cendra E, Teruel J, Martínez M, Genís D. Deteriorating ischemic stroke : Risk factors and prognosis. *Neurology* 1990; 40: 1865-1869.
54. De Gaudemaris R, Phong Chau N, Mallion JM for the Groupe de la Mesure, French Society of Hypertension. Home blood pressure : variability, comparison with office readings and proposal for reference values. *J Hypertens* 1994; 12: 831-838.
55. De Haan R, Limburg M, Bossuyt P, van der Meulen J, Aaronson N. The clinical meaning of Rankin 'Handicap' grades after stroke. *Stroke* 1995; 26: 2027-2030.
56. Dennis MS, Burn JP, Warlow CP. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337: 1521-1526.
57. Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA, Bamford JM, Wade DT, Warlow CP. Long-term survival after first-ever stroke : The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1993; 24: 796-800.
58. Devereux RB, Pickering TG. Relationship between ambulatory or exercise blood pressure and left ventricular structure: prognostic implications. *J Hypertens* 1990; 8 (suppl 6): S125-S134.
- 59.a. Díez-Tejedor E. Infarto cerebral : introducción. *Rev Clin Esp* 1996; 196 (monográfico 3): 1-2.
- 60.b. Díez-Tejedor E, Alonso de Leciana M, Carceller F, Frank A, Roda JM. Fisiopatología de la isquemia cerebral : el daño de isquemia - reperfusión. *Rev Clin Esp* 1996; 196 (monográfico 3): 14-19.
61. Díez-tejedor E. Introducción. En : Guía para el tratamiento y prevención del ictus. *Neurología* 1998; 13 (Suplemento 3): 1-2.



- 62.Doménech JM, Granero R. Métodos estadísticos en ciencias de la salud. Barcelona : Editorial Gráficas SIGNO SA, 1998.
- 63.Duke University Center for the Study of Ageing and Human Development. Multidimensional functional assessment: the OARS methodology. Durham NC : Duke University Center for the Study of Ageing and Human Development, 1978.
- 64.Edwards DF, Chen YW, Diringer MN. Unified neurological stroke scale is valid in ischemic and hemorrhagic stroke. *Stroke* 1995; 26: 1852-1858.
- 65.Evidente V, Yagnik P. Blood pressure management in acute stroke. *Neurology* 1996; 46: A256-A259.
- 66.Fieschi C, Carolei A, Fiorelli M. Changing prognosis of primary intracerebral hemorrhage : Results of a clinical and computed tomographic follow-up study of 104 patients. *Stroke* 1988; 19: 192-197.
- 67.Fillenbaum GG. Screening the elderly . A brief instrumental activities of daily living measure. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 698-706.
- 68.Floras JS, Jones JV, Hasan MO. Cuff and ambulatory blood pressure in subjects with essential hypertension. *Lancet* 1981; 2: 107-108.
- 69.Fogelholm R, Nuutila M, Vuorela AL. Primary intracerebral hemorrhage in the Jyväskylä region, central Finland, 1985-89 : Incidence, case fatality rate, and functional outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 546-549.
- 70.Fogelholm R, Avikainen S, Murros K. Prognostic value and determinants of first-day mean arterial pressure in spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997; 28: 1396-1400.
- 71.Frances A, First MB, Pincus HA. DSM IV guía de uso. Barcelona : Ed. Masson SA , 1997



72. Frattichizzo FA, Galetta F. La variabilità della pressione arteriosa nella fase acuta dell'ictus cerebrale. *Minerva Med* 1994; 85: 241-244.
73. Fuentes B, Díez-Tejedor E. Prevención de la isquemia cerebral. *Neurología* 1998; 13 (Suplemento 3): 24-33.
74. Fujii Y, Tanaka R, Takeuchi S, Koike T, Minakawa T, Sasaki O. Hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 1994; 80: 51-57.
75. García-Gil C, Cortés Majó M. Comparación de las tendencias de mortalidad por enfermedades isquémicas del corazón y otras cardiovasculares entre España y otros países desarrollados, 1970-1980. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 790-798.
76. George LK, Fillenbaum GG. OARS methodology. A decade of experience in geriatric assessment. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 607-615.
77. Gifford RW Jr. Management of hypertensive crises. *JAMA* 1991; 266: 829-835.
78. Ginsberg MD, Sternau LL, Globus MY-T, Dietrich WD, Busto R. Therapeutic modulation of brain temperature: relevance to ischemic brain injury. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1992; 4: 189-225.
79. Ginsberg MD. The ischemic penumbra, injury thresholds, and the therapeutic window for acute stroke. *Ann Neurol* 1994; 36: 553-554.
80. Ginsberg MD, Busto R. Combating hypertermia in acute stroke: a significant clinical concern. *Stroke* 1998; 29: 529-534.
81. Goldstein IB, Bartzokis G, Hance DB, Shapiro D. Relationship between blood pressure and subcortical lesions in healthy elderly people. *Stroke* 1998; 29: 765-772.
82. Graham DI. Ischaemic brain damage following emergency blood pressure lowering in hypertensive patients. *Acta Med Scand Suppl.* 1983; 678: 61-69.



83. Gresham GE, Kelly-Hayes M, Wolf PA, Beiser AS, Kase CS, D'Agostino RB. Survival and functional status 20 or more years after first stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1998; 29: 793-797.
84. Grupo de estudio de las enfermedades cerebrovasculares de la Sociedad española de Neurología, editores. Manejo del paciente con enfermedad vascular cerebral aguda. Barcelona: Prous Science, 1996.
85. Grupo de trabajo en monitorización ambulatoria de la presión arterial de la Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial, editores. Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial. Madrid: Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial, 1993.
86. Guillén Llera F, García Antón. Ayuda a domicilio. Aspectos médicos en geriatría. *Rev Esp Gerontol* 1972; 7: 339-346.
87. Hachinski V. Hypertension in acute ischemic strokes. *Arch Neurol* 1985; 42: 1002-1005.
88. Hansen KW, Christiansen CK, Andersen PH, Pedersen MN, Christiansen JS, Mogensen CE. Ambulatory blood pressure in microalbuminuric type I diabetic patients. *Kidney int* 1992; 41: 847-854.
89. Hantson L, De Weerd W, De Keyser J, Diener HC, Franke C, Palm R et al. The european stroke scale. *Stroke* 1994; 25: 2215-2219.
- 90.a. Harper G, Castleden CM, Potter JF. Factors affecting changes in blood pressure after acute stroke. *Stroke* 1994; 25: 1726-1729.
- 91.b. Harper G, Fotherby M, Panayiotou B, Castleden M, Potter J. The changes in blood pressure after acute stroke: abolishing the 'white coat effect' with 24-hour ambulatory monitoring. *J Intern Med* 1994; 235: 343-346.



- 92.Heros RC. Stroke: early pathophysiology and treatment. Summary of the fifth annual decade of the brain symposium. *Stroke* 1994; 25: 1877-1881.
- 93.Holloway RG, Witter DM Jr, Lawton KB, Lipscomb J, Samsa G. Inpatient costs of specific cerebrovascular events at five academic medical centers. *Neurology* 1996; 46: 854 – 860.
- 94.Hornig CR, Büttner T, Hoffmann O, Dorndorf W. Short-term prognosis of vertebrobasilar ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1992; 2: 273-281.
- 95.Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol* 1994; 36: 557-565.
- 96.Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. 1992. Madrid, España: Instituto Nacional de Estadística, 1995.
- 97.James GD, Pickering TG, Harsfield GA, Riva S, Laragh JH. The reproducibility of average ambulatory, home, and clinic pressures. *Hypertension* 1988; 11: 545-549.
- 98.Jansen PAF, Schulte BPM, Poels EFJ, Gribnau FWJ. Course of blood pressure after cerebral infarction and transient ischemic attack. *Clin Neurol Neurosurg* 1987; 89: 243-246.
- 99.Jansen PAF, Thien T, Gribnau FWJ, Schulte BPM, Willemsen JJ, Lamers KJB, Poels EFJ. Blood pressure and both venous and urinary catecholamines after cerebral infarction. *Clin Neurol Neurosurg* 1988; 90: 41-45.
- 100.Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Effect of blood pressure and diabetes on stroke in progression. *Lancet* 1994; 344: 156-159.
- 101.Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Intracerebral hemorrhage versus infarction : Stroke severity, risk factors, and prognosis. *Ann Neurol* 1995; 38: 45-50.



102. Julius S, Ellis CN, Pascual AV. Home blood pressure determinations: value in borderline ("labile") hypertension. *JAMA* 1974; 229: 663-666.
  103. Kane RA, Kane RL. Assessing the elderly: A practical guide to measurement. Lexington: Lexington Books DC, Health and Co, 1981.
  104. Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB. Essentials of clinical geriatrics, second edition. New York: McGraw-Hill, 1989.
  105. Kase CS, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Kannel WB, Beiser A, D'Agostino RB. Intellectual decline after stroke : The Framingham Study. *Stroke* 1998; 29: 805-812.
  106. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963; 185: 914-919.
  107. Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke* 1997; 28: 2370-2375.
  108. Kim Y, Busto R, Dietrich WD, Kraydieh S, Ginsberg MD. Delayed postischemic hyperthermia in awake rats worsens the histopathological outcome of transient focal cerebral ischemia. *Stroke* 1996; 27: 2274-2281.
  109. Klag MJ, Whelton PK. The decline in stroke mortality. *Ann Epidemiol* 1993; 3: 571-575.
  110. Kobrin I, Oigman W, Kumar A, Ventura HO, Messeri FH, Frohlic DE, Dunn FG. Diurnal variation of blood pressure in elderly patients with essential hypertension. *J Am Geriatr Soc* 1984; 32: 896-899.
  111. Kojima S, Omura T, Wakamatsu W, Kishi M, Yamazaki T, Iida M, Komachi Y. Prognosis and disability of stroke patients after 5 years in Akita, Japan. *Stroke* 1990; 21: 72-77.
-



112. Kuwajima I, Suzuki Y, Shimosawa T, Kanemaru A, Hoshino S, Kuramoto K. Diminished nocturnal decline in blood pressure in elderly hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1992; 67: 1307-1311.
  113. Kuwata N, Kuroda K, Funayama M, Sato N, Kubo N, Ogawa A. Dysautoregulation in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. A SPECT study. *Neurosurg Rev* 1995; 18: 237-245.
  114. Lai SM, Alter M, Friday G, Sobel E. Prognosis for survival after an initial stroke. *Stroke* 1995; 26: 2011-2015.
  115. Laínez Andrés JM, Santonja Llabata JM. Historia natural de la enfermedad vasculocerebral. En: Castillo Sánchez J, Alvarez Sabín J, Martí-Vilalta JL, Martínez Vila E, Matías-Guío J, editores. *Enfermedades vasculares cerebrales*. Barcelona: JR Prous SA, 1995 : 55-60.
  116. Laínez JM, Pareja A. Hemorragias intracerebrales. *Neurología* 1998; 13 (Suplemento 3): 34-41.
  117. Lavin P. Management of hypertension in patients with acute stroke. *Arch Intern Med* 1986; 146: 66-68.
  118. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9: 179-186.
  119. Lees KR, Dyker AG. Blood pressure control after acute stroke. *J Hypertens* 1996; 14 (suppl 6): S35-S38.
  120. Leys D, Mounier-Vehier F, Mounier-Vehier C, Carré A. Relationship between blood pressure and outcome in intracerebral hemorrhage [letter]. *Stroke* 1995; 26: 1126-1127.
  121. Lindenström E, Boysen G, Christiansen LW, á Rogvi Hansen B, Nielsen BW. Reliability of Scandinavian Stroke Scale. *Cerebrovasc Dis* 1991; 1: 103-107.
-



- 122.Lip GYH, Zarifis J, Farooqi IS, Page A, Sagar G, Beevers G. Ambulatory blood pressure monitoring in acute stroke : The West Birmingham Stroke Project. *Stroke* 1997; 28: 31-35.
- 123.Lisk DR, Grotta JC, Lamki LM, Tran HD, Taylor JW, Molony DA, Barron BJ. Should hypertension be treated after acute stroke? A randomized controlled trial using single photon emission computed tomography. *Arch Neurol* 1993; 50: 855-862.
- 124.Lisk DR, Pasteur W, Rhoades H. Early presentation of hemispheric intracerebral hemorrhage : Prediction of outcome and guidelines for treatment allocation. *Neurology* 1994; 44: 133-136.
- 125.Littler WA, Honour AH, Pusgley DJ, Sleight P. Continuous recording of direct arterial pressure in unrestricted patients: its role in the diagnosis and management of high pressure. *Circulation* 1975; 51: 1101-1106.
- 126.Littler WA. Sleep and blood pressure : further observations. *Am Heart J* 1979; 97: 35-37.
- 127.López-Dóriga Bonnardeaux P, Guillén Llera F. Aproximación clínica al paciente geriátrico. Técnicas de valoración geriátrica. Evaluación clínica, funcional, mental y social. Madrid: Editores médicos SA, 1995.
- 128.López-González FJ, Aldrey JM, Pardellas H, Castillo J. Morbilidad de la hemorragia intracerebral. *Rev Neurol* 1998; 27: 755-758.
- 129.López-Pousa S, Vilalta J, Llinas J. Prevalencia de la enfermedad vascular cerebral en España : estudio en un área rural de Girona. *Rev Neurol* 1995; 23: 1081-1086.
- 130.Lurbe A, Redón J, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle DC. Altered blood pressure during sleep in normotensive subjects with type I diabetes. *Hypertension*. 1993; 21: 227-235.



131. Lyden PD, Lau G. A critical appraisal of stroke evaluation and rating scales. *Stroke* 1991; 11: 1345-1352.
132. Lyden PD, Brott T, Tilley B, Welch KMA, Mascha E, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J, NINDS tPA Stroke Study Group. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. *Stroke* 1994; 25 : 2220-2226.
133. Maeda Y, Ikeda U, Ebata H, Hojo Y, Nakagami H, Shimada K. Diurnal blood pressure rhythm in hypertensives with parenteral history of stroke. *Am J Hypertens* 1997; 10: 562-564.
134. Mahoney FD, Barthel DW. Functional evaluation : The Barthel Index. *MD State Med J* 1965; 14: 61-65.
135. Mancia G, Sega R, Bravi C et al. Ambulatory blood pressure normality : results from the PAMELA study. *J Hypertens* 1995; 12: 1377-1390.
136. Mann S, Altman DG, Raftery EB, Bannister R. Circadian variation of blood pressure in autonomic failure. *Circulation* 1983; 3: 477-483.
137. Mann S, Millar-Craig NW, Raftery EB. Superiority of 24-hour measurement of blood pressure over clinic values in determinig prognosis in hypertension. *Clin Exp Hypertens (A)* 1985; 7: 279-281.
138. Markarian GZ, Lee JH, Stein DJ, Hong SC. Mild hypothermia : therapeutic window after experimental cerebral ischemia. *Neurosurgery* 1996; 3 : 542-551.
139. Martinelli P, Coccagna G, Rizzuto N, Lugaresi E. Change in systemic arterial pressure during sleep in Shy-Drager syndrome. *Sleep* 1981; 4: 139-146.
140. Matsumoto N, Whisnant JP, Kurland LT, Okazaki H. Natural history of stroke in Rochester, Minnesota, 1955 through 1969: An extension of a previous study, 1945 through 1954. *Stroke* 1973; 4 : 20-29.



- 141.Mayer SA, Sacco RL, Shi T, Mohr JP. Neurologic deterioration in noncomatose patients with supratentorial intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1994; 44: 1379-1384.
- 142.Mbala-Mukendi M, Tambwe MJ, Dikassa LN, M'Buyamba-Kabangu JR. Pression artérielle initiale et pronostic de l'accident vasculaire cérébral. *Arch Mal Coeur* 1995; 88: 21-25.
- 143.M'buyamba-Kabangu JR, Longo-Mbenza B, Tambwe MJ, Dikassa LN, Mbala-Mukendi M. J-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in black patients with acute stroke. *J Hypertension* 1995; 13: 1863-1868.
- 144.Medrano MJ, López-Abente G, Barrado MJ, Pollán M, Almazán J. Effect of age, birth cohort, and period of death on cerebrovascular mortality in Spain, 1952 through 1991. *Stroke* 1997; 28: 40-44.
- 145.Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1978; 1: 795-797.
- 146.Minamisawa H, Smith M-L, Siesjö BK. The effect of mild hyperthermia and hypothermia on brain damage following 5, 10 and 15 minutes of forebrain ischemia. *Ann neurol* 1990; 28: 26-23.
- 147.Mora J, Ocón J. ¿Existe un ritmo circadiano de presión arterial ?. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 314-315.
- 148.Morfis L, Schwartz RS, Poulos R, Howes LG. Blood pressure changes in acute cerebral infarction and hemorrhage. *Stroke* 1997; 28: 1401-1405.
- 149.Moskowitz E, Vernon M, McCann CB. Classification of disability in the chronically ill and aging. *J Chron Dis* 1957; 5: 342-346.
- 150.Muir KW, Weir CJ, Murray GD, Povey C, Lees KR. Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. *Stroke* 1996; 27: 1817-1820.



151. Muller JE, Tofler GH, Tone PH. Circadian variation and triggers of onset of cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 79: 733-743.
152. Myers MG, Norris JW, Hachinsky VC, Sole MJ. Plasma norepinephrine in stroke. *Stroke* 1981; 12: 200-203.
153. National Institutes of Health. Sexto Informe del Comité Nacional Conjunto para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial, edición en español. Barcelona : J & C SL , 1998.
154. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2: 397. (Letter).
155. O'Brien E, Petrie J, Litler WA. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of automated and semi-automated blood pressure measuring devices with special reference to ambulatory systems. *J Hypertens* 1990; 8: 607-619.
156. Olsson T. Urinary free cortisol excretion shortly after ischaemic stroke. *J Intern Med* 1990; 228: 177-181.
157. Olsson T, Marklund N, Gustafson Y, Nasman B. Abnormalities at different levels of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis early after stroke. *Stroke* 1992; 23: 1573-1576.
158. Omboni S, Parati G, Di Rienzo M, et al. Blood pressure and heart rate variability in autonomic disorders : a critical review. *Clin Auton Res* 1996; 6: 171-182.
159. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 1992; 42: 1727-1732.
160. Opsahl JA, Abraham PA, Halstenson CE, Keane WF. Correlation of office and ambulatory blood pressure measurements with urinary albumin and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase excretions in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1988; 1 (suppl): S117-S120.



- 161.Orgogozo JM, Dartigues JF. Clinical trials in brain infarction. En: Battistini N et al, eds. Acute brain ischemia: medical and surgical therapy. New York, NY: Raven Press Publishers, 1986: 201-208.
  - 162.Orgogozo JM, Dartigues JF. Methodology of clinical trials in acute cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 1991; 1 (suppl 1): 100-111.
  - 163.Panayiotou BN, Fotherby MD. Diurnal heart rate and blood pressure changes following stroke. *Age Ageing* 1996; 25 (suppl 2): 11.
  - 164.Panayiotou B. Blood pressure profiles in acute stroke. *Stroke* 1997; 28: 2569.
  - 165.Pedro Nunes J, Do Sameiro Faria M, Polónia JJ. Acute ischaemic stroke during ambulatory blood pressure monitoring. *Lancet* 1992; 339: 1113-1114. (letter).
  - 166.Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA* 1983; 249: 2792-2798.
  - 167.Perloff D, Sokolow M, Cowan R, Juster RP. Diagnostic value of ambulatory blood pressure measurements: further analyses. *J Hypertens* 1987; 7 (suppl 3): S3-S10.
  - 168.Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and the brain. *Arch Intern Med* 1992; 152: 938-945.
  - 169.Phillips SJ. Pathophysiology and management of hypertension in acute ischemic stroke. *Hypertension* 1994; 23: 131-136.
  - 170.Pickering TG. Ambulatory blood pressure monitoring and blood pressure variability. Part 1 and 2. London, England: Science Press Ltd, 1990.
  - 171.Powers WJ. Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions. *Neurology* 1993; 43: 461-467.
  - 172.Prescott RJ, Garraway WM, Akhtar AJ. Predicting functional outcome following acute stroke using a standar clinical examination. *Stroke* 1982; 13: 641-647.
-



173. Prisant LM, Carr AA. Ambulatory blood pressure monitoring and echocardiographic left ventricular wall thickness and mass. *Am J Hypertens* 1990; 3: 81-89.
  174. Pulsinelli WA. Pathophysiology of acute ischaemic stroke. *Lancet* 1992; 339: 533-536.
  175. Pulsinelli WA. The therapeutic window in ischemic brain injury. *Current opinion in Neurology* 1995; 8: 3-5.
  176. Reeves RA, Shapiro AP, Thompson ME, Johnson AM. Loss of nocturnal decline in blood pressure after cardiac transplantation. *Circulation* 1986; 73: 401-408.
  177. Reith J, Jørgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, Olsen TS. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 1996; 347: 422-425.
  178. Ringelstein EB, Sievers C, Ecker S, Schneider PA, Otis SMI. Noninvasive assessment of CO<sub>2</sub>-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal artery occlusions. *Stroke* 1988; 19: 963-969.
  179. Robinson TG, James M, Youde J, Panerai R, Potter J. Cardiac baroreceptor sensitivity is impaired after acute stroke. *Stroke* 1997; 28: 1671-1676.
  180. Rodríguez Artalejo F, Guallar-Castillón P, Gutiérrez-Fisac JL, Banegas JR, del Rey Calero J. Socioeconomic level, sedentary lifestyle, and wine consumption as possible explanations for geographic distribution of cerebrovascular disease mortality in Spain. *Stroke* 1996; 27: 922-928.
  181. Rosow I, Breslau NA. Guttman health scale for the aged. *J Gerontol.* 1966; 21: 556-559.
  182. Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB, McNamara PM. Survival and recurrence following stroke : The Framingham Study. *Stroke* 1982; 13: 290-296.
-



183. Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community : The Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1994; 44: 626-634.
184. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM et al. AHA Conference Proceedings: Risk factors. *Stroke* 1997; 28: 1507 – 1517.
185. Salgado A, Alarcón MT. Valoración del paciente anciano. Barcelona: Masson SA, 1993.
186. Sander D, Klingelhöfer j. Changes of circadian blood pressure patterns after hemodynamic and thromboembolic brain infarction. *Stroke* 1994; 25: 1730-1737.
187. Scandinavian Stroke Study Group. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke. Background and study protocol. *Stroke* 1985; 16: 885-890.
188. Schmidt EV, Smirnov VE, Ryavova VS. results of the seven-year prospective study of stroke patients. *Stroke* 1988; 19: 942-949.
189. Schoening HA, Anderegg L, Bergstrom D, Fonda M, Steinke n, Ulrich P. Numerical scoring of self-care status of patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1965; 46: 689-697.
190. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998; 29: 2461-2466.
191. Segà R, Cesana G, Milesi C, Grassi G, Zanchetti A, Mancia G. Ambulatory and home blood pressure normality in the elderly. Data from the PAMELA population. *Hypertension* 1997; 30 (part 1): 1-6.
192. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension : Final results of the systolic hypertension in the elderly program. *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.



193. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Ozawa T. Silent cerebrovascular disease in the elderly : Correlation with ambulatory pressure. *Hypertension* 1990; 16: 692-699.
- 194.a. Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I : Pathophysiology. *J Neurosurg* 1992; 77: 169-184.
- 195.b. Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part II : Mechanisms of damage and treatment. *J Neurosurg* 1992; 77: 337-354.
196. Smirk FH. Casual and basal blood pressures: IV. Their relationship to the supplemental pressure : with a note in statistical implications. *Br Heart J* 1944; 6: 176-182.
197. SpaceLabs Medical. Manual de operación : sistema de administración de informes de presión arterial ambulatoria. Redmon : SpaceLabs Medical Inc., 1997.
198. Spence JD, Del Maestro RF. Hypertension in acute ischemic strokes. *Treat. Arch Neurol* 1985; 42: 1000-1002.
199. Staessen J, Fagard R, Lijnen P, Thijs L, van Hoof R, Amery A. Reference values for ambulatory blood pressure : a meta-analysis. *J Hypertens* 1990; 8 (suppl 6): S57-S64.
200. Staessen J, Fagard R, Lijnen P, Thijs L, Van Hoof R, Amery A. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical trials. *J Hypertens* 1991; 9 (suppl 1): S13-S19.
201. Strandgaard S, Paulson OB. Hypertensive disease and the cerebral circulation. En: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management*. New York: Raven Press Publishers, 1990: 399-416.
202. Strandgaard S. Hypertension and stroke. *J Hypertens* 1996; 14 (suppl 3): S23-S27.
203. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. *Lancet* 1974; 2: 81-84.



- 204.Terayama Y, Tanahashi N, Fukuuchi Y, Gotoh F. Prognostic value of admission blood pressure in patients with intracerebral hemorrhage. Keio Cooperative Stroke Study. *Stroke* 1997; 28: 1185-1188.
- 205.The Scientific Committee. Consensus document of non-invasive ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1990; 8 (suppl 6): S135-S140.
- 206.Thom TJ, Epstein FH, Feldman J, Leaverton PE, Wolz M. Total mortality and mortality from heart disease , cancer and stroke from 1950 to 1987 in 27 countries. Bethesda, Md: National Heart, Lung and Blood Institute, 1992. Publication NIH 92-3088.
- 207.Tohgi H, Chiba K, Kimura M. Twenty-four-hour variation of blood pressure in vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke* 1991; 22: 603-608.
- 208.Toni D, Fiorelli M, Bastianello S, Sacchetti ML, Sette G, Argentino C, Montinaro E, Bozzao L. Hemorrhagic transformation of brain infarct : predictability in the first 5 hours from stroke onset and influence on clinical outcome. *Neurology* 1996; 46: 341-345.
- 209.Toni D, Fiorelli M, Bastianello S, Falcou A, sette G, ceschin V, Sacchetti ML, Argentino C. Acute ischemic strokes improving during the first 48 hours of onset: predictability, outcome, and possible mechanisms. *Stroke* 1997; 22: 10-14.
- 210.Torffvit O, Agardh CD. Day and night variation in ambulatory blood pressure in type 1 diabetes mellitus with neuropathy and autonomic neuropathy. *J Intern Med* 1993; 233: 131-137.
- 211.Tsuji I, Imai Y, Nagai K, Ohkubo T, Watanabe N, Minami N, Itoh O, et al. Proposal of reference values for home blood pressure measurement. Prognostic criteria based on a prospective observation of the general population in Ohasama, Japan. *Am J Hypertens* 1997; 10: 409-418.



- 212.Tuhim S, Dambrosia JM, Price TR. Prediction of intracerebral hemorrhage survival. *Ann Neurol* 1988; 24: 258-262.
- 213.Tuhim S, Dambrosia JM, Price TR. Intracerebral hemorrhage : External validation and extension of a model for prediction of 30-day survival. *Ann Neurol* 1991; 29: 658-661.
- 214.Van Gijn J. Measurement of outcome in stroke prevention trials. *Cerebrovasc Dis* 1992; 2(suppl 2): 23-34.
- 215.Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn j. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19: 604-607.
- 216.Verdecchia P, Schillaci G, Guerietti M, Gatteschi C, Benemino G, Boldrini F, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528-536.
- 217.Verdecchia P, porcellatti C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure : an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793-801.
- 218.Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Gender, day-night blood pressure changes, and left ventricular mass in essential hypertension : dippers and peakers. *Am J Hypertens* 1995; 8: 193-196.
- 219.Vivancos J, León T. Manejo de la hemorragia subaracnoidea. *Neurologia* 1998; 13 (Suplemento 3): 42-52.
- 220.Wallace JD, Levy LL. Blood pressure after stroke. *JAMA* 1981; 246: 2177-2180.
- 221.Whelton A, Miller WE, Dunne B, Hait H, Tresznewsky ON. Once-daily lisinopril compared with twice-daily captopril in the treatment of mild to moderate hypertension :



- assessment of office and ambulatory blood pressures. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 1074-1080.
222. Whisnant JP. Effectiveness versus efficacy of treatment of hypertension for stroke prevention. *Neurology* 1996; 46: 301-307.
223. White WGB, Dey HM, Schulman P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild to moderate hypertension. *Am Heart J* 1989; 188: 782-795.
224. White WB, Berson AS, Robbins C et al. National standard for measurement of resting and ambulatory blood pressures with automated sphygmomanometers. *Hypertension* 1993; 21: 504-509.
225. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 312-318.
226. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, Sytkowski P, Kase CS, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in stroke incidence and mortality: the Framingham Study. *Stroke* 1992; 23: 1551 - 1555.
227. World Health Organization. International classification of impairments, disabilities and handicaps. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1980.
228. World Health Organization. Report of the WHO Task Force on Stroke and Other Cerebrovascular Disorders: recommendations on stroke prevention, diagnosis and therapy. *Stroke* 1989; 20: 1407-1431.
229. World Health Organization. Hypertension control. WHO Technical Report Series 1996; 862: 7-8.
230. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Satoi H, Kimura J. Diminished nocturnal blood pressure decline and lesion site in cerebrovascular disease. *Stroke* 1995; 26: 829-833.
-



231. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Hayashi M, Kimura J. Adverse effect of nighttime blood pressure on the outcome of lacunar infarct patients. *Stroke* 1998; 29: 570-576.
232. Yatsu FM, Zivin J. Hypertension in acute ischemic strokes : not to treat. *Arch Neurol* 1985; 42: 999-1000.
233. Zanchetti A. The role of ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1069-1080.
234. Zivin JA. Factors determining the therapeutic window for stroke. *Neurology* 1998; 50: 599-603.
-